

ANNEE 1969

THESE

N^o

1061

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Michel SEEMULLER

Né le 24 Mars 1942 à PARIS XVe.

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ENDOCARDITE A CANDIDA

SURVENANT CHEZ DES MALADES

PORTEURS D'UNE PROTHESE VALVULAIRE, TYPE STARR

A propos de 2 observations

Revue de la Littérature.

Président : Mr. J. FACQUET, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Michel SEEMULLER

Né le 24 Mars 1942 à PARIS XVe.

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ENDOCARDITE A CANDIDA

SURVENANT CHEZ DES MALADES

PORTEURS D'UNE PROTHESE VALVULAIRE, TYPE STARR

A propos de 2 observations

Revue de la Littérature.

Président : Mr. J. FACQUET, Professeur



A MA FEMME,

en gage d'amour et de fidélité.

A MES FILS EDOUARD ET PATRICK.

A MES PARENTS,

qui ont permis à ma vocation de médecin
de s'épanouir, et qui représentent à mes
yeux l'idéal de bonheur et d'harmonie d'un
foyer.

En témoignage de ma tendresse et de ma
reconnaissance.

A MON GRAND PERE LE PROFESSEUR MARCEL MARTINY,

qui a su me communiquer sa soif de la
Connaissance, et ne m'a jamais ménagé
ses conseils, ni son aide;

et A MA GRAND'MERE LE DOCTEUR THERESE MARTINY,

Tous deux m'ont fait comprendre que
"l'art d'être médecin" était autant acte
d'amour que technicité.

A MON ARRIERE GRAND'MERE MADAME E. GAGEY,

A MES BEAUX PARENTS, qui m'ont accueilli comme leur fils.

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FACQUET,

qui m'a fait le grand honneur d'acce
la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse
admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ Y. GROSGOGÉAT,

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,
et m'a guidé dans sa réalisation ;

qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALHOMME,

en reconnaissance de l'aide qu'il m'a apportée.

A MES MAÎTRES DE L'EXTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS,

Monsieur le Docteur A. MOUCHET

Monsieur le Professeur J. TURIAT

Monsieur le Docteur M. MORIN

Monsieur le Docteur A. VARAY

Monsieur le Professeur J. FACQUET.

INTRODUCTION

Parmi les complications de la chirurgie cardiaque avec pose de prothèse valvulaire type "valve de Starr", l'endocardite à candida occupe une place encore très modeste,

En vérité, le terme même d'endocardite est impropre, puisque les lésions vont siéger en partie sur une prothèse étrangère à l'organisme. Mais le mot est utilisé par habitude, en l'absence d'un analogisme plus précis.

C'est une affection gravissime. Les quelques 7 cas rapportés dans la littérature mondiale se sont tous terminés par la mort à bref délai. Cependant son étude est intéressante à plus d'un titre :

1 - Intérêt diagnostique ,

Le diagnostic est parfois difficile car la symptomatologie clinique est polymorphe.

D'autre part, le candida n'est pas toujours mis en évidence dans le sang d'une façon aussi aisée que certains auteurs (Andriole, 2 - Jamshidi, 35) ont pu le laisser entendre.

Le diagnostic est le plus souvent tardif, à un stade où les lésions anatomiques sont déjà largement développées, donnant peu de chance d'efficacité au traitement médical.

2 - Intérêt étiologique .

Il est primordial pour la prophylaxie de savoir si l'origine du germe est endogène ou exogène.

Endogène : soit par exaltation de la virulence d'un foyer mycosique pathologique préexistant, soit par effraction à travers une muqueuse d'un candida normalement saprophyte.

Exogène : soit par l'intermédiaire d'un cathéter (Vic-Dupont, 80), soit par l'entremise du circuit de circulation extra-corporelle, soit encore par inoculation directe per opératoire.

Les facteurs favorisants sont également importants à considérer : mauvais état général, antécédents d'endocardite bactérienne, présence d'un matériel étranger, traitements reçus (en particulier antibiotiques et corticoïdes). Ainsi, en 1962 MM. Deparis et Manigand pouvaient-ils écrire (15) :

"L'endocardite à candida est un exemple d'affection dont le destin a été remodelé récemment par les traitements antibiotiques et anti-inflammatoires et dont la gravité peut réduire à néant les plus beaux résultats des traitements anti-bactériens ou de la chirurgie cardiaque. Elle rappelle qu'en pathologie humaine toute victoire thérapeutique a son prix".

3 - Intérêt physiopathologique.

Pour quelles raisons la levure se fixe-t-elle au niveau de l'endocarde ? La valve de Starr avec sa couronne de Teflon et les fils qui la fixent est-elle le point d'appel suffisant à la greffe fongique, ou bien le candida ne peut-il se développer que sur un caillot pré-existant ?

Autant de questions dont la réponse sera bien difficile à formuler.

4 - Intérêt thérapeutique,

étant donné le pronostic jusqu'ici catastrophique de cette affection, Le traitement curatif est mal codifié. Médicalement il semble impossible de stériliser les lésions. L'indication opératoire semblait exclue avant que l'on constate l'inefficacité des antibiotiques antifongiques.

Le traitement préventif pourra, peut être, être déduit de l'étude approfondie de cette redoutable infection.

Enfin, on peut s'attendre à une multiplication des cas d'endocardite à candida dans l'avenir, par l'essor de la chirurgie cardiaque et par l'essor de la pathologie mycosique en général.

METHODES D'ETUDE

Au cours de l'année 1968, dans le service de cardiologie du Professeur FACQUET à la Salpêtrière, nous avons suivi cliniquement puis analysé 2 cas d'endocardite à candida survenant chez des malades porteurs d'une valve de Starr.

Pour chaque observation, le critère du diagnostic a été histologique, l'affection n'ayant pas pu être formellement reconnue du vivant des malades.

Puis nous avons confronté les données recueillies avec celles de la littérature :

- 1 observation de CAREY publiée en 1967 (11)
- 1 observation de WATANAKUNAKORN, de 1968 (81)
- 5 observations du service du Professeur BASTIN, rapportées dans la thèse de D. SICARD - Paris 1968 (68)

Cette étude s'est proposée les buts suivants :

- essai de définition des bases d'un diagnostic précoce,
- recherche des causes de l'infection, avec comme corollaire pratique évident la mise au point des règles d'une thérapeutique préventive la plus efficace possible,
- conduite d'un traitement curatif.

En fait il est nécessaire de pratiquer l'étude globale des endocardites à candida pour insister :

- 1 - sur les formes survenant après chirurgie cardiaque,
- 2 - sur les particularités éventuelles que peut entraîner la présence d'une prothèse valvulaire artificielle.

OBSERVATION N° 1

Mr. PE.... Marcel - 63 ans.

Ancien ouvrier agricole, ne travaillant plus depuis 3 ans, Mr. PE.... est adressé dans le service du Professeur FACQUET le 22 février 1968 pour le bilan d'une cardiopathie valvulaire accompagnée d'angor.

En 1963, début des troubles par des douleurs rétrosternales d'effort peu fréquentes.

En 1965, à la suite d'une visite systématique à la Sécurité Sociale, et devant l'augmentation de la symptomatologie, le malade est adressé à un cardiologue de Provins qui met en évidence :

- un souffle systolique au foyer aortique,
 - une hypertension à 17/10,
 - une hypertrophie ventriculaire gauche nette à l'électrocardiogramme,
- et pose le diagnostic de rétrécissement aortique.

Le malade cesse alors de travailler, et est mis à un traitement tonocardiaque et hypotenseur qui ne sera bien suivi qu'à partir de 1966.

Progressivement, et malgré la thérapeutique :

- la dyspnée d'effort devient nette (1 étage), sans dyspnée de décubitus ni crises paroxystiques nocturnes,
- les crises d'angor pectoris augmentent de fréquence ; elles sont typiques : douleurs d'effort (en particulier déclenchées par la marche par temps froid) à type de constriction rétrosternale, avec irradiations dans l'épaule gauche, et cédant rapidement à l'arrêt. Les dérivés nitrés n'avaient pas été essayés.

Surtout, depuis le début de 1968, les crises douloureuses sont d'une extrême fréquence; le malade ne peut plus sortir de chez lui sans avoir des crises d'angor tous les 20 - 25 mètres.

Devant cette aggravation récente, l'hospitalisation est décidée.

Les antécédents sont pauvres : à peine une bronchite en 1940 et une sciatique en 1965 ayant nécessité toutes deux une hospitalisation de quelques jours.

On note cependant des douleurs "rhumatismales" aux membres inférieurs depuis l'âge de 33 ans environ.

Pas de rhumatisme articulaire aigu connu, ni de scarlatine, ni de chorée.

La tension maximale était habituellement vers 16 - 17.

Le malade ne fume plus et ne boit plus de boissons alcoolisées depuis Mai 1966. Il n'y a d'ailleurs jamais eu d'intoxication éthylique majeure.

L'examen cardiaque montre :

- un choc de pointe dans le 5e espace intercostal gauche,
- un thrill systolique faiblement perçu au niveau du manubrium sternal,
- un souffle systolique raupeux, intense (5/10èmes) maximum au foyer aortique, entendu jusqu'à la pointe avec une intensité voisine, avec irradiations dans les carotides et, plus faiblement, dans l'aisselle et le dos,
- une abolition du deuxième bruit au foyer aortique.

Du reste de l'examen, on retient :

- une obésité modérée,
- un gérontoxon et des artères radiales indurées,
- une tension artérielle à 15/8
- un foie débordant de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal, ferme sans être dur, légèrement sensible,
- la rate n'est pas perçue.

L'électrocardiogramme met en évidence une hypertrophie ventriculaire gauche avec :

- un rythme sinusal à 75 par minute,
- un A QRS à + 30°

- des ondes T négatives avec segments ST sous dénivelés en D1 - D2 - VL - VF et de V3 à V6,

- des grandes ondes R en V4 et V5,

- un indice de Sokolow à 50 mm

Avant d'envisager une éventuelle cure chirurgicale, et pour écarter une athérosclérose coronarienne autonome, une coronarographie est pratiquée le 7 mars 1968.

Les artères coronariennes sont toutes perméables, peu athéromateuses avec des sténoses non significatives.

Au total, athéromatose diffuse sans lésion coronarienne majeure.

Devant ce rétrécissement aortique avec angine de poitrine fonctionnelle importante, un traitement chirurgical est proposé au malade qui l'accepte.

L'intervention est pratiquée le 3 Mai 1968 par les Professeurs Cabrol et Guiraudon à l'hôpital de la Pitié.

Le coeur est modérément augmenté de volume. L'aorte descendante est dilatée et on perçoit à son niveau un frémissement net.

Les orifices coronaires sont bien visibles. Ils paraissent assez larges, mais il est impossible d'introduire les canules habituelles de King de perfusion coronaire, ni des canules plus petites.

Le myocarde sera protégé en refroidissant le coeur par irrigation continue du péricarde avec du sérum salé et froid.

A l'examen de la valve aortique, il existe un rétrécissement de l'orifice aortique correspondant grossièrement à un orifice d'un demi centimètre de diamètre.

Les valvules sigmoïdes sont calcifiées. Chacune d'elles est remplacée par une masse calcaire ovoïde qui ne respecte que le bord adhérent.

Il existe également une calcification de la paroi aortique en regard du sinus de Valsalva postérieur.

Les valvules sigmoïdes et toutes les petites masses calcaires présentes sont réséquées.

Puis le chirurgien met en place une valve de Starr n°9 à bille siliconée fixée par une vingtaine de points séparés de Ligalène. L'aortotomie est fermée par un double surjet de soie appuyé sur des bandelettes de feutre de Téflon.

Le patient est réchauffé, et après quatre tentatives le coeur se défibrille définitivement. Il repart vigoureusement et reprendra bientôt un rythme sinusal.

Le coeur assure d'emblée une tension artérielle normale.

Les suites opératoires immédiates sont particulièrement simples. Le fonctionnement de la prothèse est correct, sans souffle diastolique.

Après un épisode fébrile de quatre jours, avec une température entre 38 et 39°, s'installe une fébricule vers 37°6 qui persiste inchangée jusqu'au départ en convalescence un mois plus tard. Le traitement antibiotique institué (Céphalosporine, 2 gr par jour, associée à 2 gr de Chloramphénicol, puis Totapen 1,5 gr par jour) ne ramène pas la température à la normale. 7 hémocultures sont pratiquées à titre systématique. Elles sont toutes négatives, sauf une où avait poussé un staphylocoque non pathogène, considéré comme une souillure. Les urocultures pratiquées à la même époque (Mai-juin 1968) sont strictement normales.

Le diagnostic porté est alors celui de syndrome post-thoracotomie.

Enfin, un traitement anticoagulant (Pindione) était d'emblée mis en oeuvre, son efficacité n'étant nette que 8 jours après l'intervention.

Pendant la convalescence, au centre cardio-vasculaire de Dreux, le traitement corticoïde et l'antibiothérapie doivent être repris devant l'accentuation de la fébricule et l'augmentation de la vitesse de sédimentation. Les tentatives de diminution des doses de Cortancyl (30 mg par jour) se soldent par un échec.

A partir du 30 août 1968, apparaît une dysurie et le malade est hospitalisé à nouveau dans le service du Professeur Facquet.

Les mictions sont difficiles, entraînant de vives douleurs.

Le toucher rectal met en évidence une grosse prostate avec des noyaux durs (phosphatases alcalines normales).

Les urines sont troubles. Il existe de nombreux leucocytes altérés au culot urinaire.

Il n'y a aucun signe de décompensation sur le plan cardio-vasculaire.

Les jours suivants, la dysurie s'accentue encore.

Un chiffre satisfaisant de l'urée sanguine permet d'effectuer une urographie intra-veineuse qui révèle :

- une sécrétion normale des deux côtés avec des uretères pelviens légèrement en hameçon,
- une vessie petite, hypertonique avec une paroi épaissie et des contours crénelés,
- un gros diverticule vésical.

Un traitement par l'acide Nalixidique (3 grammes par jour) n'entraîne aucune amélioration; au contraire la fièvre s'élève un peu plus.

Le problème urologique semble au premier plan et paraît pouvoir expliquer la fièvre. Il n'y a aucune modification des bruits du coeur; la rate n'est pas palpable; le traitement anticoagulant est bien équilibré.

16 hémocultures sont effectuées entre le 7 septembre et le 8 octobre, dont une sur milieu de Sabouraud. Elles sont encore négatives, sauf 2 qui isolent un staphylocoque blanc non pathogène, de nouveau considéré comme une souillure.

Des urocultures, sont isolés un coliforme le 4 septembre, un aerobacter le 19 septembre, aucun germe le 8 octobre.

Le 19 septembre 1968 un traitement antibiotique à hautes doses est institué par voie générale (50 millions de Pénicilline et 1 gramme de Streptomycine) et par voie locale (lavages de vessie à la Néomycine).

L'état général continue à s'altérer. La fièvre par contre est descendue en dessous de 38° en 6 jours, et même, le 28 au matin, la température est à 36°8. Mais, malgré la poursuite de la thérapeutique, la fièvre remonte rapidement, demeurant en plateau un peu au dessus de 38°.

Le remplacement de l'association Pénicilline-Streptomycine par une Tétracycline injectable et la Céphalosporine n'entraîne aucune amélioration.

Le 4 octobre 1968, on note l'apparition d'une conjonctivite. Le prélèvement effectué révèle la présence d'un staphylocoque. En revanche, il n'y a pas de levure visible.

Le 8 octobre 1968, l'aspect du malade est celui d'un infecté urinaire. La greffe oslérienne paraît encore peu probable. Les bruits du coeur ne sont pas modifiés. La rate n'est pas perçue. Aucun signe cutané n'est visible. Rappelons que toutes les hémocultures sont négatives.

Le tableau général, le diverticule vésical et les urines troubles sont en faveur d'une septicémie à porte d'entrée urinaire.

On décide de modifier le traitement après 48 heures d'arrêt des antibiotiques et de nouvelles hémocultures.

Mais le malade décède dans la nuit du 11 au 12 octobre 1968.

Le lendemain, revient du laboratoire le résultat d'un culot urinaire récent (10 octobre 1968) montrant la présence de levures dans les urines : *Candida Albicans*.

- Compte rendu d'autopsie :

La région cervicale est normale en dehors d'une déformation en "fourreau de sabre" de la trachée avec des petites élevures blanchâtres saillant sur la muqueuse de la trachée inférieure.

- Région thoracique :

Il existe au niveau des plèvres un épanchement séro-hémorragique bilatéral peu abondant (100cc).

Le poumon droit a un poids de 820 grammes et le gauche de 750 grammes.

Les deux bases sont légèrement indurées avec congestion et oedème diffus. Les bronches sont congestives et un peu épaissies.

L'artère pulmonaire est légèrement dilatée et ses parois sont épaissies par quelques plaques lipidiques d'athérome. Il n'y a pas de caillots organiques.

Le médiastin est normal.

Au niveau du péricarde on note l'existence d'une symphyse péricardique diffuse mais peu serrée, facile à cliver.

Le poids du coeur est de 590 grammes. Il y a hypertrophie ventriculaire gauche.

Les artères coronaires ont une distribution à prépondérance droite. On remarque un athérome diffus mais peu intense; des plaques lipidiques et fibrinoïdes avec quelques calcifications sténosent légèrement la lumière vasculaire : 3 sur le trajet de la circonflexe gauche et 1 sur l'artère coronaire droite en regard du bord droit du coeur.

- A l'ouverture des cavités :

On reconnaît les signes de greffe d'une endocardite végétante sur la valve de Starr aortique et sur l'aorte ascendante; il s'agit de volumineux bourgeons grisâtres, friables, mous, atteignant par endroits 2 ou 3 centimètres de diamètre. Ces végétations s'implan-

tent sur le pourtour de l'orifice aortique à la face supérieure de la suture de la prothèse qu'elles masquent presque entièrement.

De plus, il y a un bourrelet de végétations plus petites (1 centimètre d'épaisseur) tendu transversalement sur la face interne de l'aorte, à 2,5 centimètres au dessus de l'orifice aortique, au niveau de la suture chirurgicale.

Entre ces deux lignes de végétations, l'aorte paraît soulevée par de gros plis verticaux.

L'orifice mitral est légèrement distendu, avec des calcifications dystrophiques de la base d'insertion de la grande valve;

L'orifice tricuspide est très distendu. L'orifice pulmonaire n'est qu'à peine agrandi.

Le ventricule gauche a une épaisseur de 2 centimètres.

A la coupe, le myocarde présente un aspect mou et flasque, surtout au niveau du ventricule gauche, avec des petits foyers scléreux, blanchâtres, ischémiques anciens, sous endocardiques (dans la face antérieure du ventricule gauche, au niveau de la base du pilier antérieur et de la pointe, et dans la face postérieure). De plus, plusieurs foyers ponctiformes brunâtres sont situés dans la face postérieure (micro-abcès ? nécrose récente ?).

A la hauteur de l'aorte thoracique, on met en évidence une aortite athéromateuse (élargissement important de la crosse aortique avec de nombreuses plaques athéromateuses lipidiques et fibreuses, sans ulcération).

- Région abdominale :

Le foie pèse 2.450 grammes; il a un aspect "muscade". La congestion est importante, et le parenchyme est friable (stéatose).

La rate a un poids de 330 grammes. Elle est volumineuse, diffuente et septique.

Le pancréas est congestif, mais il n'y a pas de pancréatite chronique.

L'aorte abdominale est le siège d'un athérome net, surtout à sa partie inférieure (ulcérations confluentes).

Les reins (le droit : 300 grammes, le gauche : 300 grammes) sont oedématisés et mous avec une discrète congestion. Il n'y a pas de cicatrice de néphrite ascendante, ni d'inflammation évolutive : Les uretères et le bassinnet ne sont pas dilatés.

- Région pelvienne :

La vessie est extrêmement distendue avec une hypertrophie des colonnes charnues (dysectasie vésicale). De plus, on retrouve le volumineux diverticule découvert par l'urographie. Il est latéro-vésical droit, mesurant 4 centimètres de diamètre.

L'examen de la prostate révèle un gros abcès de 3 centimètres de diamètre, enchassé dans le lobe gauche de la prostate et laissant sourdre un pus verdâtre et épais.

De nombreux ostéophytes sont vus au niveau du rachis dorso-lombaire avec plusieurs syndesmophytes (polyarthrite chronique évolutive ?).

- Etude histologique :

L'hypophyse est normale.

Les parathyroïdes sont petites et denses, les petites cellules principales prédominent.

L'aspect de la thyroïde témoigne d'un stress.

Les poumons sont le siège d'une congestion passive et d'un œdème parenchymateux.

Le cœur : il y a des cicatrices ischémiques qui sont par endroits confluentes (aspect d'infarctus ancien à la face antérieure du ventricule gauche), mais pas de foyer de suppuration dans l'épaisseur du ventricule. L'orifice aortique est le siège d'un bourgeonnement inflammatoire et suppuré, débordant sur la chambre de chasse ventriculaire.

Des végétations fibrineuses et suppurées, en majeure partie nécrosées, dissocient par place la média aortique et englobent des fils de suture. Dans ces végétations, on note la présence de nombreux spores et filaments mycéliens segmentés (Candida).

Le foie présente une nécrose centro-lobulaire accentuée.

Il y a une autolyse considérable du pancréas, mais pas d'altérations insulaires.

La rate est le siège d'une inflammation de la pulpe, non spécifique.

Les reins montrent une autolyse très importante et des petits foyers de nécrose suppurée très localisés, dans la corticale.

La muqueuse vésicale est inflammatoire.

Il y a un gros foyer de suppuration dans un lobe latéral de la prostate, contenant en son centre des formations mycéliennes et des spores. L'aspect du mycélium est celui d'un candida (présence de conidies).

Il existe une discrète sclérose péri-tubulaire testiculaire, mais la maturation germinale est conservée.

La moëlle est un peu congestive.

Il n'y a pas de trachéopathie.

- Conclusion :

Greffe mycosique à Candida.

oOo

OBSERVATION N°2

Monsieur RE....., 53 ans

Monsieur RE... est adressé dans le service du Professeur FACQUET le 9 mai 1968, pour le bilan d'un rétrécissement aortique mal toléré depuis trois mois.

- Antécédents :

Au cours du service militaire, une scarlatine est suivie de crises de rhumatisme articulaire localisé aux genoux; mais il n'y a pas de notion d'atteinte cardiaque à cette époque.

Pendant la guerre de 39-45, blessure au poumon gauche et depuis, fréquentes bronchites.

C'est en 1955 (à l'âge de 40 ans) qu'on note l'apparition d'une dyspnée d'effort modérée n'entravant pas la vie du malade. Un "souffle" cardiaque serait alors découvert.

A partir de 1961, la dyspnée s'amplifie; un cardiologue confirme le souffle. Mais Monsieur RE... mène une vie normale; il ne suit aucun traitement.

Au début de 1968, apparition de douleurs thoraciques très fréquentes :

- essentiellement nocturnes (1 à 2 crises par nuit)
- à type de douleur constrictive rétrosternale,
- irradiant dans les deux bras,
- durant 1 heure à 1 heure 1/2
- sans aucun lien avec l'effort.

Ces douleurs sont accompagnées d'un malaise général avec :

- angoisse
- sueurs
- nausées
- et impression d'irrégularité du rythme cardiaque.

Le malade a été mis au repos avec un traitement par analeptiques cardio-respiratoires et dérivés nitrés, qui, en cas de crise, n'apportent un soulagement qu'en 10 minutes environ.

Les crises douloureuses ont disparu, mais il persiste un endolorissement de la région précordiale.

Et, en mai 1968, un cardiologue d'Evreux met en évidence un rétrécissement aortique avec insuffisance associée, et une hypertrophie ventriculaire gauche électrique avec signes d'ischémie latérale. Il fait hospitaliser ce malade pour bilan, en vue d'une intervention sur le rétrécissement aortique orificiel.

L'examen cardiaque montre :

- une tension artérielle à 13/6,
- un rythme sinusal à 64/minute,
- un choc de pointe normal,
- un souffle holosystolique, rude, raueux, intense, maximum au foyer aortique et au 2e espace intercostal gauche irradiant vers les vaisseaux du cou et jusqu'à la pointe,
- le 2e bruit est aboli,
- un souffle diastolique d'accompagnement, doux, moelleux mais intense, de tonalité basse,
- pas de turgescence des jugulaires ni de reflux hépato-jugulaire,
- le foie est un peu gros, débordant dans l'épigastre, mesurant 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Le reste de l'examen est normal en dehors de nombreux râles bronchiques disséminés à l'auscultation pulmonaire.

A l'amplificateur de brillance, un anneau de calcifications est visible au foyer aortique. Le cœur est moyennement augmenté de volume avec un arc inférieur gauche convexe et une pointe plongeant dans le diaphragme.

Il existe une sonnette ventriculo-aortique.

Au total, sujet de 53 ans présentant une lésion valvulaire aortique avec rétrécissement prédominant, fonctionnellement mal toléré du fait d'une dyspnée d'effort et de crises angineuses d'apparition récente, atypiques, mais fréquentes et prolongées.

L'électrocardiogramme d'effort n'objective pas d'insuffisance coronarienne à l'effort. La coronarographie montre une discrète plaque d'athérome à l'origine de la coronaire droite non sténosante et, au total, un réseau coronarien pratiquement normal.

L'intervention est pratiquée le 4 juillet 1968 sous circulation extra-corporelle par les professeurs Cabrol et Guiraudon à l'hôpital de la Pitié.

Après sternotomie médiane verticale, le péricarde est ouvert verticalement.

Le coeur est un peu augmenté de volume et l'aorte est modérément dilatée. On perçoit à sa surface un frémissement caractéristique.

Après refroidissement de la température à 30° une double perfusion coronaire est mise en place.

- Examen de la valve aortique :

La valve est massivement envahie par des bourgeons calcaires qui laissent un passage triangulaire d'environ 5 millimètres de côté. Les trois commissures sont fusionnées. Le calcaire s'arrête cependant près de l'implantation des valvules à la paroi. On peut en faire ainsi aisément l'exérèse.

Une valve de Starr n°9 à bille métallique est fixée par une série de points de Ligalène.

L'aortotomie est fermée par un double surjet de soie appuyé sur du feutre de Téflon.

Après réchauffement de la température le coeur est défibrillé au deuxième choc électrique. Il repart selon un rythme sinusal et assure assez rapidement une tension artérielle normale.

- Suites opératoires :

Pendant 4 jours, la fièvre est entre 38° et 39°, puis elle diminue. Mais une fébricule va persister vers 37°5 le matin et 37°9 le soir.

Le 6 juillet apparition d'une tachycardie à 150 réduite par choc électrique.

Le traitement anticoagulant (Pindione) mis en route après l'intervention n'est efficace qu'au bout de 6 jours.

Traitements reçus en chirurgie :

Hydroquinidine - Digitaline - Cortancyl - Rovamycine, à la dose de 1,50 g. par jour.

A l'examen de sortie le 13 juillet on note :

- une bonne cicatrisation pariétale,
- des bruits de valve normaux,
- une auscultation pulmonaire normale,
- une fébricule inexpliquée.

Le 16 juillet 1968, apparition d'une crise douloureuse sous le rebord costal droit, avec sensation de pesanteur dans les deux bras. Cette crise, non constrictive, est calmée par la natirose.

La tension artérielle est inchangée. Il n'y a pas de modifications nettes de l'électrocardiogramme.

Le lendemain, l'auscultation met en évidence :

- un souffle systolique intense sans souffle diastolique,
- et des vibrations de la bille contre la cage.

Le taux de prothrombine est à 38 %.

Un phonocardiogramme est pratiqué le 19 juillet 1968 devant l'intensité inhabituelle (pour une valve de Starr) du souffle systolique, et surtout en raison du timbre très anormal de ce souffle (impressions de craquements, de frottements rauques).

Le phonomécanogramme révèle un tracé caractéristique de bas débit (voir plus loin, au chapitre des examens complémentaires).

A partir du 20 juillet 1968, la fièvre s'élève progressivement, oscillant autour de 38°5.

L'état général s'altère, le malade est très asthénique et se plaint d'abondantes sueurs nocturnes. Il existe des crises douloureuses paroxystiques, rétrosternales basses, avec douleur à la palpation de l'extrémité inférieure du sternum et de l'hypochondre droit.

On note encore des fourmillements de la main et du membre inférieur droit, et des paresthésies à type de brûlure à la face antérieure de la cuisse.

Toutes les hémocultures pratiquées (une quinzaine) sont négatives et le resteront jusqu'à la fin de l'évolution. Aucune uroculture ne sera faite.

Le 24 juillet 1968, réintervention pour exploration de la cicatrice, devant ces douleurs thoraciques médianes, à la recherche d'une collection purulente (malgré l'aspect normal des radiographies avec tomographies du sternum).

Aucune anomalie n'est retrouvée.

La température reste oscillante, inchangée, les douleurs persistent. En revanche, les hémiparésésies disparaissent progressivement.

Les hémocultures sont toujours négatives.

Le 2 août 1968, l'état général s'est encore dégradé, avec adynamie, vomissements et diarrhée. La tension est basse (8, 5/5).

Il existe un frottement pleural à la base droite.

A l'auscultation cardiaque, on note un souffle systolique de pointe intense et un discret souffle systolique à la base.

Un muguet avec langue dépapillée est apparu depuis la veille et a entraîné la prescription de Mycostatine.

Le foie est douloureux, augmenté de volume; mais il n'y a pas de splénomégalie.

Dans la nuit du 2 au 3 août 1968, collapsus avec oedème aigu du poumon; efficacité temporaire de la thérapeutique.

Mais quelques heures plus tard, une nouvelle défaillance cardiaque globale entraîne un collapsus irréversible.

- Compte-rendu d'autopsie du 5 août 1968 (concernant uniquement le bloc coeur-poumon-aorte).

- Poumons :

Le poumon droit pèse 725 grammes, le gauche 580. Les plèvres sont libres.

Il n'y a pas d'embolie dans les branches de l'artère pulmonaire. Les deux poumons sont congestifs, surtout dans le lobe inférieur, sans prédominance de côté. Il existe un léger oedème mousseux qui s'extériorise à la pression des alvéoles. La dissection des branches distales des artères pulmonaires gauche et droite ne retrouve pas d'embols.

- Aorte :

Quelques plaques d'athérome sont vues au niveau de l'origine des vaisseaux du cou. Il n'y a ni thrombose ni lésion syphilitique.

- Coeur :

Son poids est de 655 grammes avec la valve artificielle.

- Cavités :

L'oreillette droite est de volume normal. Il existe un bourgeon sur la paroi septale, gros comme un noyau de cerise, en forme de museau de tanche, perforé en son centre. L'exploration par la sonde canelée montrera qu'il s'ouvre dans le sinus de Valsalva postérieur (Cf. schéma).

L'oreillette gauche est normale.

Le ventricule droit est de forme et de volume normaux.

Le ventricule gauche est le siège d'une forte hypertrophie concentrique réduisant de façon importante la cavité ventriculaire. Les piliers sont normaux, les cordages épaissis.

- Parois :

L'épaisseur du ventricule gauche atteint 15 millimètres, celle du septum est de 25 millimètres en avant et de 22 millimètres en arrière.

L'hypertrophie septale est donc considérable, mais le septum membraneux est intact.

Il existe sur la paroi septale une petite plaque blanchâtre, fibrinoïde, qui ressemble à une lésion de régurgitation aortique.

L'épaisseur du ventricule droit est de 5 à 6 millimètres.

- A la coupe :

On note un infarctus hémorragique récent sous endocardique postérieur et latéral. Le septum est normal.

- Orifices :

La valve de Starr est en place, insérée correctement.

D'emblée on remarque d'importantes végétations, surtout postérieures, faisant saillie dans la cavité ventriculaire et dans la lumière aortique. Ces végétations sont blanchâtres, fibrinoïdes, très adhérentes, non pulvérulentes. Elles s'insinuent dans la cage de la valve, limitant très fortement les mouvements de la bille (1 à 2 millimètres dans le sens base-pointe).

Dans la lumière aortique on voit les reliquats fibreux des valves sigmoïdes.

Les orifices coronaires sont libres.

On pénètre dans la cavité ventriculaire en fendant la grande valve mitrale et en ouvrant le ventricule gauche par son bord gauche; on expose ainsi la base d'insertion de la prothèse.

La valve est adhérente; les points bien posés; mais ils sont enfouis dans un tissu oedématié, rose fraise, plus ou moins purulent. On repère alors au fond du sinus de Valsalva un orifice qui correspond au bourgeon vu dans l'oreillette droite.

Tout le pourtour de l'anneau aortique est oedématié et infecté. Il existe de multiples logettes dans ce tissu en voie de nécrose.

L'orifice mitral est un peu rétréci; il admet avec force deux doigts. Les commissures sont libres.

Les valvules sont épaissies sur leur bord libre. Les cordages sont hypertrophiés.

L'atteinte rhumatismale est nette, mais il n'y a pas de localisation oslérienne.

L'orifice tricuspide est normal, l'orifice pulmonaire également.

- Les coronaires :

Leur distribution est normale.

Les orifices sont libres, apparemment non obstrués par les végétations.

L'athérome coronarien est minime. Il n'y a pas de sténose. En revanche, un petit thrombus (1 millimètre) récent est vu à l'origine de la circonflexe postérieure, sans doute responsable de l'infarctus sous endocardique postéro-latéral.

- Histologie :

Endocardite mycosique à candida albicans avec grosses végétations fibrineuses renfermant des leucocytes polynucléaires et surtout de nombreux spores et lymphes non segmentés (P. A. S. positifs).

HISTORIQUE

Le tout premier cas d'endocardite à candida (sans préjuger des circonstances d'apparition) est rapporté en 1939 par Friedman et Donalson (23). C'est une découverte d'autopsie.

Joachim et Polayes (36), en 1940, publièrent la première observation clinique chez un homme de 48 ans, toxicomane à l'héroïne depuis 20 ans, et qui avait recours depuis 8 mois à la voie intra-veineuse sans aucune aseptie.

De 1940 à 1946, 14 nouveaux cas sont rapportés, concernant essentiellement des morphinomanes. Les études de Zimmerman (86), Wilson (84), et Andriole (2) sont venues depuis confirmer l'importance de ce facteur étiologique.

En 1956, Koelle et Pastor (40) publièrent la première observation après chirurgie cardiaque (valvulotomie aortique).

Entre 1956 et 1962, les observations se multiplient (33 cas). La place de la chirurgie est encore modeste : une dizaine de cas.

Mais depuis 1956, on note une augmentation progressive du pourcentage des cas post-opératoires par rapport au pourcentage des cas médicaux.

Depuis 1962, enfin, la plupart des 30 observations sont faites après intervention intra cardiaque.

Il est certain que le développement de la chirurgie cardiovasculaire et particulièrement de la chirurgie à coeur ouvert, a accru le nombre de publications. L'implantation in situ de matériel étranger à l'organisme doit également jouer un rôle étiologique non négligeable. Nous y reviendrons.

La première observation d'endocardite à candida chez un malade porteur d'une valve de Starr fut publiée en 1967 par Carey(11).

En 1968, 6 nouveaux cas sont publiés :

- 5 cas rapportés dans la thèse de Sicard (68)
- 1 cas de Watanakunakorn (81).

Toutes ces observations avaient été recueillies entre février 1964 et août 1966; et c'est en fait dans le service du Professeur Bastin (thèse de Sicard) que le premier cas était apparu (février 1964).

Sicard avait signalé 3 autres cas d'endocardite à candida sur Starr aortique (1 cas de Mac Connel et 2 cas de Climie). Il s'agissait en réalité non pas de valve de Starr mais d'homogreffes aortiques dans les 3 observations.

Toutes les interventions intra-cardiaques favorisent d'ailleurs la greffe d'une endocardite à candida :

A coeur fermé : Commissurotomie mitrale, Andriole (2), Cooper (14), Louria (45), Jamshidi (35), Symmers (71).

A coeur ouvert : Homogreffes aortiques; Mac Connel (47), Climie (12)

Commissurotomies aortiques, Hyun (33), Cooper (14), Andriole (2), Koelle (40), Persellin (61).

Valvulopathies mitrales, Andriole (2), Cooper (14), Hyun (34)

Réparation de communication inter-ventriculaire - Sanger (65), Sicard (68).

FREQUENCE

Nous n'avons donc relevé que 7 cas dans la littérature mondiale, ce qui montre la rareté de l'affection.

Cependant, il est plus intéressant d'envisager l'endocardite à candida par rapport à l'ensemble des complications de la chirurgie cardiaque avec prothèse valvulaire.

Une étude récente des résultats de cette chirurgie est parue en Avril 1968, dans une revue médicale américaine (20). Les auteurs analysent l'évolution de 1355 valves posées entre janvier 1960 et juillet 1966 à la "Mayo Clinic".

45 cas d'endocardites septiques post-opératoires ont été notées (soit environ 4 %, ce qui recoupe les données d'autres statistiques). Il n'est fait aucune mention d'endocardite mycosique.

Remarquons que malgré un arsenal thérapeutique antibactérien fort riche, 36 de ces cas se sont terminés par la mort du patient (c'est à dire 80 %).

La greffe bactérienne a été trois fois plus fréquente lors du remplacement de la valve aortique (correction faite de la moindre utilisation de valves mitrales artificielles).

Enfin, cette greffe endocarditique s'est toujours effectuée sur un matériel en Téflon. Les 55 homogreffes n'ont jamais été compliquées d'endocardites bactériennes.

Cette statistique n'est que partielle, et il faut évidemment l'interpréter avec prudence. Mais il semble qu'elle donne une idée assez juste du risque d'endocardite.

Notons encore que, parmi les 70 observations publiées d'endocardites fongiques, environ 50 % des cas surviennent après chirurgie cardiaque. Nous avons vu que ce pourcentage se modifie depuis quel-

ques années et que la plupart des nouveaux cas publiés sont post-opératoires.

Sur ces 70 observations, 7 seulement comportent une valve de Starr.

S'il fallait absolument chiffrer le risque d'endocardite fongique au décours d'une intervention à coeur ouvert, on peut dire qu'il est de l'ordre de 0,5 pour 100.

Pour clore ce chapitre, il est nécessaire de signaler que parmi les endocardites fongiques post-opératoires l'endocardite à *Candida* s'inscrit pour les deux tiers des cas (10 cas sur 15 rapportés par Sicard dans sa thèse (68). Les autres champignons responsables sont, par ordre de fréquence : *Aspergillus*, *Blastomycès*, *Histoplasma*, etc. . . .

oOo

RAPPEL MYCOLOGIQUE

Les champignons du genre *Candida* font partie des levures anascosporées, qui se multiplient par bourgeonnement de cellules isolées, sans reproduction sexuée. Ils appartiennent à la sous famille des *Cryptococcoïdeae*.

Leur biologie a été particulièrement bien étudiée par Drouhet (17, 18, 19) et nous rappellerons rapidement quelques caractères généraux.

- Pouvoir pathogène :

Candida Albicans est la seule espèce dont le pouvoir pathogène pour l'homme soit hors de doute; mais, dans certaines circonstances, d'autres espèces peuvent être responsables de manifestations pathologiques :

- *Candida Tropicalis*,
- *Candida Parakruséi*,
- *Candida Guillermondi*, par exemple .

On avait tendance à interpréter la présence de *candida* comme un épiphénomène plutôt qu'un véritable parasitisme. Cette conception a évolué vers la notion de *Candida* agent potentiellement pathogène, se développant uniquement en fonction des conditions du terrain.

Le nombre de *candidas* isolés des lésions a aussi son importance : plus grand est ce nombre, plus grande est la signification pathologique.

- Diagnostic histologique :

Les *candidas* se présentent dans les tissus, soit sous la forme de levures, soit sous la forme de levures et de filaments mycéliens. La présence de ces deux formes permet avec certitude le diagnostic des *candidas*.

Mais le diagnostic d'espèce ne peut pas être effectué d'après la morphologie du champignon dans les lésions. Seule l'étude mycologique de la culture isolée permet l'identification précise de l'espèce.

- Candida "saprophyte"

Le candida albicans vit normalement, et d'une façon exclusive dans le tube digestif de l'homme et de certains animaux. Quand ce champignon sera retrouvé dans une lésion cutanée il aura donc une valeur pathologique certaine.

Ce n'est pas le cas des autres candidas qui sont habituellement saprophytes de la peau et des muqueuses.

Dans l'urine récoltée stérilement et dans le sang, les candidas n'ont été retrouvés que dans des conditions pathologiques.

- Facteurs locaux et généraux favorables au développement des candidas :

- 1 - Humidité et macération créent des conditions propices à l'apparition des candidoses cutanées ;
- 2 - De même les propriétés irritantes de certains antibiotiques comme l'auréomycine; l'acidité locale ;
- 3 - Au niveau du coeur, les lésions rhumatismales, les traumatismes valvulaires au cours de l'intervention, le corps étranger que représente la valve artificielle, les antécédents d'endocardite bactérienne sont autant de points d'appel favorables au développement du candida sur l'endocarde ;
- 4 - Le cathéter est souvent responsable de l'effraction de la levure dans l'organisme comme l'a montré Vic Dupont (80). Le sérum glucosé représente au niveau même de ce cathéter un milieu de culture idéal.
- 5 - L'état général déficient : Trousseau considérait le muguet comme "l'expression d'un mauvais état général".
- 6 - Les antibiotiques par voie générale favorisent également le développement des candidas.
- 7 - Le diabète, la corticothérapie (Louria 45, Torack 73) sont d'autres facteurs favorisant la croissance des candidas.

- Immunologie :

L'intra dermo réaction à la candidine n'a pas de valeur diagnostique, car une forte proportion de sujets sains répond positivement à ce test.

En revanche, dans certaines manifestations allergiques provoquées par un foyer mycosique, ce test peut avoir une valeur sûre par la réaction focale qui s'ajoute à la réaction locale. Les nouvelles méthodes immunologiques (réactions sérologiques et réactions d'immunofluorescence) ne semblent pas trouver une application diagnostique courante par les longues et délicates techniques qu'elles nécessitent.

Mais tout laisse à penser que dans les prochaines années, elles entreranno dans la pratique courante des laboratoires de biologie (Biguet, 8).

- Hémoculture :

Le sang est recueilli citraté ou hépariné, et l'on pratique l'hémoculture sur milieu de Sabouraud glucosé à 2 % et peptoné à 1 % liquide.

Cette hémoculture sera conservée à l'étuve à 37°, tandis que les cultures à partir des autres produits pathologiques mycosiques se font à 25°.

La lecture de l'hémoculture sera faite le troisième et le dixième jour.

La formation d'un voile, d'un anneau ou d'un dépôt entraine la poursuite des investigations : passage sur milieu solide et étude biochimique en vue d'identification de la souche en cause (H. M. Antoine 4).

Plusieurs notions sont encore à souligner à ce sujet :

- les milieux de culture peuvent être additionnés de chloramphénicol pour éliminer les souillures bactériennes.

- Le bouillon de culture ordinaire permet aussi le développement des candidas, mais leur croissance y est beaucoup plus lente.

- Certains auteurs (Rosner, 64, Watanakunakorn, 81) ont été amenés à utiliser un milieu hypertonique pour mettre en évidence le candida, en particulier au cours du traitement par l'Amphotéricine B.

L'hémoculture s'étant progressivement négativée au fur et à mesure que l'Amphotéricine B produisait son action, le candida put de nouveau être isolé du sang par culture sur milieu additionné de sérum glucosé à 10 % de sulfate de magnésie à 0,2 % et de sérum de cheval à 10 %.

- Pour caractériser l'espèce du candida, on utilise d'abord le repiquage sur milieu PCB ou Nickerson ou Czapek - Dox, qui entraine une filamentation spécifique de *Candida Albicans* et de *Candida Stellatoidea*.

Pour caractériser les autres espèces de candida, on utilise :

- l'inhibition par l'actidione de la croissance de certaines souches,
- la réduction du Tétrazolium
- l'utilisation de sucres
- la fermentation des sucres, procédé plus lent demandant au minimum 10 à 20 jours,
- Eventuellement les besoins vitaminiques ou l'inoculation à l'animal.

Rappelons enfin que la mise en évidence d'un candida à l'examen direct ne dispense nullement de pratiquer des cultures qui, seules, permettront l'identification précise de la levure.

ESPECES RESPONSABLES

Parmi les 62 cas d'endocardite à candida recensés par Sicard dans sa thèse (68), la répartition des espèces est la suivante :

- Candida albicans :	29 fois
- Candida Parakruséi :	14 fois
- Candida Guillermondi :	8 fois
- autres Candida	5 fois
- non identifiés :	6 fois

Toutes les statistiques trouvent Candida Albicans en tête, suivi de Candida Parakruséi.

Les endocardites à Candida après chirurgie cardiaque montrent la même prédominance.

Sur 39 cas relevés (littérature et les deux cas que nous rapportons) ont été mis en évidence :

- 17 fois : c. Albicans
- 6 fois c. Parakruséi
- 5 fois c. Guillermondi
- 4 fois un autre candida
- 7 fois l'espèce ne fut pas identifiée, ce qui correspond en général à un diagnostic d'autopsie.

Enfin, considérons les 9 cas connus (dont les deux cas que nous rapportons) d'endocardite à candida sur valve de Starr.

Malgré la difficulté de faire des remarques valables sur un si petit nombre d'observations, on relève à peu près la même proportion :

- 3 fois c. Albicans (Sicard, 68; Mac Connel, 47)
- 2 fois c. Parakruséi (Sicard, 68)
- 1 fois c. Tropicalis (Carey, 11)
- 1 fois c. Parapsilosis (Watanakunakorn, 81)
- 2 fois l'espèce ne put être précisée.

Il est loin d'être exclu que d'autres espèces puissent faire leur apparition à l'origine de telles endocardites, particulièrement après intervention cardiaque.

ETUDE CLINIQUE

Les signes sont ceux d'une endocardite bactérienne banale, mais rarement le tableau est complet.

Plusieurs éléments font néanmoins de l'endocardite à candida une entité originale.

- 1 - Le syndrome fébrile qui n'est pas influencé par des doses massives d'antibiotiques antibactériens.
- 2 - La fréquence des embolies artérielles liées à l'importance des végétations.
- 3 - La gravité de l'évolution.

On peut décrire deux groupes de signes, qui sont en rapport soit avec la septicémie soit avec la localisation cardiaque.

A - Signes en rapport avec la septicémie :

La fièvre est le symptôme le plus important. Elle est variable et peut affecter tous les types.

Elle est constante.

Rarement cette fièvre est à peine marquée (Watanakunakorn 81).

Au début de la maladie, il s'agit souvent d'une fébricule isolée, sans atteinte de l'état général, coexistant parfois avec un des signes de la série oslérienne.

Ailleurs, la fièvre est modérée ou élevée, oscillante, rémittente ou en plateau.

Surtout, elle n'est pas influencée par les antibiotiques, quelles que soient les doses utilisées. Ce caractère est fondamental; à lui

seul, il doit faire soupçonner la possibilité d'une greffe mycosique et pratiquer toutes les investigations permettant de l'affirmer.

Cette fièvre, par contre, est remarquablement sensible à l'Amphotéricine B (Sicard 68).

Dans nos deux cas, une fébricule est apparue au décours même de l'intervention. Elle est restée le seul symptôme pendant les 3/4 de l'évolution de la maladie (3 mois dans le premier cas et près de 3 semaines dans le deuxième).

Elle s'est ensuite élevée progressivement sans que l'antibiothérapie ni la corticothérapie ne la modifient.

La splénomégalie serait notée dans 75 % des cas d'endocardite à candida. Sicard ne la constate qu'une fois sur cinq malades porteurs de valves de Starr.

Nous même n'avons jamais pu la mettre en évidence.

Au total sur les 9 cas survenant après pose d'une prothèse valvulaire, on note deux fois la présence d'une grosse rate.

- Les signes cutanés :

Les nodosités d'Osler sont retrouvées dans 25 % des cas.

Le purpura est noté 2 fois sur 3; il s'agit fréquemment de petites pétéchies au niveau de la muqueuse buccale et des conjonctives palpébrales (Andriole, 2. Watanakunakorn, 81), des abcès cutanés miliaires ont permis une fois d'identifier le candida (Pearl, 59).

Aucun de ces signes ne fut constaté dans nos deux observations.

- Les signes digestifs :

En dehors des symptômes banals comme l'anorexie, vraisemblablement liée à l'altération de l'état général, on note assez souvent (25 % des cas) des douleurs abdominales (Climie, 12).

Ce fut même le symptôme qui amena le malade de Watanakunakorn (81) à consulter 2 mois et demi après la pose de la valve de Starr.

Il s'agissait de douleurs épigastriques persistantes, sans rapport net avec les repas, mais calmées quelque peu par les anti-acides.

L'examen clinique était pauvre; quelques pétéchies des muqueuses palpébrales et buccales et une splénomégalie modérée.

La fièvre était extrêmement discrète (37°4), l'état général excellent.

Mais l'existence de modifications des bruits du coeur et de la grosse rate firent soupçonner une endocardite. Sur les 10 hémocultures pratiquées, 7 fois un candida *Parapsilosis* fut mis en évidence, permettant ainsi de porter le diagnostic d'Endocardite à candida.

Nous avons nous même constaté d'importantes douleurs (cas n°2) retrosternales basses. Elles n'ont jamais évoqué un syndrome digestif, mais leur intensité a décidé le chirurgien à explorer la cicatrice de sternotomie à la recherche d'une collection purulente.

Cette intervention n'a montré aucune anomalie. Les douleurs ont persisté, et sont restées inexplicables.

Nous avons observé chez ce même malade, à la phase terminale de l'évolution une diarrhée et des vomissements sans qu'une lésion digestive puisse être retrouvée cliniquement ou anatomiquement.

L'état général est bien conservé au début de la maladie ; et s'il s'altère progressivement, il ne s'agit pas là d'un signe bien spécifique.

B. Signes en rapport avec la localisation cardiaque.

Les bruits du coeur apparaissent à la majorité des auteurs comme très rarement modifiés. SICARD n'a jamais entendu de modifications à l'auscultation de ses 7 Endocardites à candida (dont 5 chez des malades porteurs d'une valve de Starr).

Cette notion semble, a priori, illogique quand on connaît l'importance des remaniements valvulaires.

Dans notre cas n° 1, nous n'avons constaté aucune anomalie d'auscultation.

Les bruits du coeur ont été légèrement modifiés dans notre cas n° 2 ; mais pas de façon aussi nette que le haut degré de sténose aortique vue à l'autopsie aurait permis de le supposer. Seul le timbre anormal du souffle systolique nous a amenés à pratiquer un phonocardiogramme (voir plus loin).

En revanche, WATANAKUNAKORN (81) a noté chez son malade l'apparition progressive d'un souffle diastolique avec chute parallèle de la pression artérielle diastolique signant une insuffisance aortique.

Les manifestations d'insuffisance cardiaque. Elles sont liées autant aux dégâts valvulaires qu'à la myocardite infectieuse parfois rencontrée chez ces malades (KAY, 39. BASTIN, 5 et 7. SICARD, 68). C'est une insuffisance cardiaque globale.

Le plus souvent, elle survient brutalement à une date plus ou moins tardive de l'évolution.

Elle entraîne dans presque tous les cas la mort du malade.

Ce fut l'accident terminal dans nos deux observations.

On peut en rapprocher l'angor qui est réapparu dans notre deuxième observation, une douzaine de jours après l'intervention.

Sa cause n'est pas nettement élucidée :

1. bas débit d'origine myocardique
2. retombée mécanique ou aspiration des végétations vers les orifices coronaires lors de la diastole.
3. infarctus sous endocardique postéro-latéral récent dont l'angor était peut-être la seule traduction clinique.

L'électrocardiogramme n'est pas modifié de façon spécifique. On peut remarquer des signes d'hypertrophie ventriculaire, et surtout des signes d'infarctus du myocarde par embolie coronarienne d'un fragment de végétations. (Andriole, 2 ; Mac Connel, 47 ; Sicard, 68).

Les signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche sont pratiquement sans intérêt chez les patients qui viennent de recevoir une prothèse valvulaire aortique, car ces signes existaient constamment avant l'intervention.

Seule peut présenter un quelconque intérêt l'aggravation progressive de ces signes malgré le traitement tonicardiaque.

Le phonocardiogramme : Il n'est pas fait mention dans la littérature d'observation où un phonocardiogramme ait été pratiqué au cours de l'évolution d'une endocardite à candida.

Cet examen a pourtant donné des renseignements importants dans notre deuxième observation.

Au phonomécanogramme, existaient les 4 principaux des 5 éléments caractéristiques d'un bas débit (voir schéma, planche n° 2) :

- . aspect symétrique, triangulaire ou en pain de sucre, de l'ondée systolique
- . éjection raccourcie : $m-i = 0,25$ après correction (normale = $0,30 - 0,31$ seconde).
- . incisure abaissée
- . onde dicrote d'amplitude augmentée, et même excessive.

Il ne manquait que le retard du pied de l'ascension (Q-m)

Mais la signification de ce bas débit n'est pas univoque :

- 1° insuffisance cardiaque
 pré-existant à l'intervention
 ou conséquence de cette intervention

2° obstacle important à l'éjection

Sur le phonocardiogramme :

- . B1 faible (du fait du PR long), net seulement à la pointe
- . souffle systolique d'éjection, inscrit partout, de forme variable, mais grossièrement fusiforme, à maximum proto et mésosystolique, se terminant parfois brusquement.
 A la pointe, sur les moyennes basses fréquences, les moyennes hautes fréquences et les hautes fréquences, il est plus fort que le claquement de fermeture (B2), mais moins fort que le claquement d'ouverture.
- . il y a un seul claquement d'ouverture et un seul claquement de fermeture ; il est à noter qu'à tous les foyers le claquement d'ouverture est plus fort que le claquement de fermeture. C'est l'inverse qui a été décrit comme signe de mauvais fonctionnement de la bille dans les valves de Starr.
- . pas de souffle diastolique
- . discret bruit auriculaire au 2ème espace gauche.

Les embolies artérielles représentent par leur fréquence un des aspects originaux de l'endocardite à candida. Elles sont en rapport direct avec l'importance des végétations et leur friabilité.

Le début par un accident neurologique n'est pas exceptionnel (WIKLER, 83 ; SICARD, 68).

Mais tous les vaisseaux peuvent être le siège de migrations mycosiques ; dans la littérature, on relève notamment des embolies coronariennes, iliaques, etc... (Cf chapitre Anatomie Pathologique).

Une fois, le candida responsable fut identifié à l'intervention chirurgicale motivée par une de ces occlusions artérielles. Il s'agissait, en l'occurrence, de la fémorale (CLIMIE, 12).

Des embols dans les petites artères seraient presque toujours constatés à l'autopsie (BASTIN, 7 ; SICARD, 68).

Nous n'avons jamais retrouvé de telles manifestations, ni au cours de l'évolution clinique, ni à la vérification anatomique.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE LABORATOIRE

Les hémocultures sont essentielles au diagnostic. Aucun autre examen n'est déterminant.

La numération-formule sanguine révèle une anémie dans 75 % des cas. La leucocytose est variable, soit normale (25 %), soit basse (30 %), soit élevée (45 %).

Dans nos observations, la leucocytose a été modérément augmentée ; mais dans la semaine qui a précédé la mort de notre deuxième malade, nous avons constaté une hyperleucocytose considérable (42.000 globules blancs et 31.000 globules blancs), l'anémie se réparant dans le même temps.

En l'absence de tout traitement néphrotoxique, et de toute atteinte rénale antérieure, l'urée sanguine est à un taux normal.

La vitesse de sédimentation est augmentée, comme dans toute atteinte infectieuse.

Notre cas n° 1 avait une sédimentation très fortement accélérée en fin d'évolution (supérieure à 110 millimètres à la première heure).

L'atteinte urinaire est rapportée dans la littérature comme très fréquente. (ANDRIOLE, 2 ; SICARD, 68) marquée par :

- . une pyurie microscopique (85 % des cas)
- . une protéinurie (75 % des cas)
- . une hématurie microscopique (75 % des cas).

A ce propos soulignons :

1° que la découverte d'un candida dans le culot urinaire ou à l'uroculture doit être considérée comme très significative dans un contexte d'endocardite à hémoculture négative. Il ne faut pas bapti-

ser ce candida "souillure", mais au moindre doute répéter plusieurs fois l'uroculture en utilisant différents milieux propices à la croissance des levures.

2° que l'atteinte urinaire ne contre-indique pas l'utilisation de l'Amphotéricine B, malgré la redoutable néphrotoxicité de ce produit.

Notre observation n° 1 a montré une atteinte urinaire au premier plan, et dont on ne saurait dire si elle fut la conséquence ou la cause de l'endocardite.

Aux culots successifs on retrouvait une pyurie et une hématurie croissante.

Les urocultures ont été positives plusieurs fois à différents germes (*Aerobacter* - *Escherichia Coli*) et une seule fois à *Candida Albicans*.

Malheureusement ce résultat fut inutilisable puisqu'il revint 24 heures après la mort du patient.

Dans notre observation n° 2, il n'y a pas eu d'atteinte urinaire ; le culot était normal.

Aucune uroculture ne fut effectuée.

Les hémocultures sont presque toujours positives dans l'Endocardite à candida (ANDRIOLE, 2.), ce qui contraste régulièrement avec d'autres endocardites fongiques en particulier à *Aspergillus* où les hémocultures sont négatives. (NEWMAN, 54. HADORN, 26. LEFFERT, 43. SICARD, 68.).

Il importe surtout d'insister sur la technique de l'hémoculture (cf. chapitre Rappel Mycologique) avec choix d'un milieu approprié pour réaliser une culture rapide du champignon.

Parfois une endocardite mixte, fongique et bactérienne peut être mise en évidence sur les hémocultures répétées. (SICARD, 68)

CAREY a pu isoler 2 espèces différentes de candida chez son malade héroïnomane. Deux ans après la pose d'une valve de Starr pour insuffisance aortique post oslérienne, le malade présentait de nouveaux des signes d'endocardite.

22 hémocultures furent positives à *candida tropicalis* et 8 à *candida parapsilosis*. Ces hémocultures ne se négativèrent que 2 mois après le début du traitement par Amphotéricine B.

Presque toutes les endocardites post opératoires eurent des hémocultures positives.

Mais dans les 9 cas après valve de Starr (dont les deux cas que nous rapportons) l'hémoculture n'isola que 5 fois un candida.

Parmi les 4 autres cas, une fois un streptocoque seul fut décelé (SICARD, 68).

Dans notre observation n° 1 la culture du champignon n'a pas pu être obtenue, malgré un ensemencement sur milieu de Sabouraud.

Rappelons que certains auteurs (ROSNER, 64 ; WATANAKUNA-KORN, 81) ont réussi à isoler le candida du sang de leur malade, au cours du traitement par l'Amphotéricine B, en utilisant des milieux de culture hypertoniques.

Enfin, répétons une fois encore la valeur essentielle de l'hémoculture pour être en droit d'affirmer le diagnostic d'endocardite à candida qui équivaut actuellement à la condamnation du malade.

EVOLUTION

Elle est presque toujours mortelle.

Distinguons les différentes circonstances de survenue des endocardites à candida.

1° L'endocardite à candida "médicale".

8 cas de guérison ont été rapportés, mais 4 observations laissent planer un doute quant à l'authenticité de l'endocardite (VIALATTE, 79 ; PRINSLOO, 62) ou bien manquent de précision (LUPIN, 46).

1 cas de KROETZ (41) guérit avec deux ans de recul.

3 cas de KAY : L'expérience lui ayant démontré l'impuissance de la chimiothérapie à guérir seule l'endocardite à candida, KAY a proposé une technique chirurgicale visant à enlever les végétations endocarditiques, combinée à un traitement par l'Amphotéricine B.

La première tentative fut couronnée de succès en 1961 (38).

KAY publiait en 1968 (39) trois nouvelles observations d'endocardite à candida traitées par chirurgie.

La première de ces 3 malades fut traitée tout d'abord par l'amphotéricine B. Devant l'échec de cette thérapeutique l'intervention fut décidée : excision des végétations et pose d'une valve aortique type Magovern. L'Amphotéricine B ne fut pas utilisée pendant, ni après l'opération. L'endocardite à candida rechuta, et la malade fut réopérée 14 mois plus tard. A ce moment, le germe avait envahi le myocarde et la guérison était devenue impossible. La malade mourut 4 mois après.

Les deux autres malades reçurent de l'amphotéricine B avant et surtout après l'intervention. De plus, au cours de l'opération, l'endocarde fut lavé par une solution à forte concentration d'Amphotéricine B.

Ces deux malades ont été considérés comme guéris (avec un recul de plus de 2 ans).

Nous reviendrons sur ces magnifiques succès de KAY au chapitre du traitement.

2° L'endocardite à candida post opératoire.

Tous les malades qui ont fait une endocardite post opératoire sont morts, sauf le cas de SANGER (65) considéré avec 18 mois de recul comme guéri, après avoir reçu une dose de 1,56 grammes d'Amphotéricine B.

PERSELLIN (61) a tenté d'intervenir chirurgicalement après un traitement médical non satisfaisant de 6 mois. Mais le malade est mort peu après l'intervention.

Cette gravité accrue de l'endocardite à candida dans les suites d'une intervention sur le coeur est à rapprocher de la gravité des endocardites bactériennes post opératoires.

3° L'endocardite à candida chez les malades porteurs d'une valve de Starr.

Tous les malades, y compris nos deux observations, sont morts.

Une fois la réintervention fut tentée (WATANAKUNAKORN, 81), mais elle fut décidée surtout devant l'évidence de l'incontinence de la valve de Starr aortique.

La technique opératoire fut la même que celle de KAY (Cf. plus haut) ; malheureusement, le malade ne survécut que quelques heures à l'intervention.

L'évolution de l'endocardite à candida est parsemée de complications diverses qui ont pu être l'occasion du diagnostic :

- . Embolies artérielles de différents territoires.
- . Insuffisance cardiaque aiguë, généralement terminale.
- . Cachexie progressive.
- . Insuffisance rénale, liée à l'administration prolongée d'Amphotéricine B.

La durée de l'évolution est en moyenne de deux mois, d'après SICARD (68).

Le traitement médical retarde parfois la mort de façon appréciable. SICARD a pu ainsi rapporter deux observations où avait été notée une survie de 15 et 25 mois.

Une seule fois dans la littérature (SANGER, 65) une endocardite à candida, post opératoire et non traitée, a évolué pendant 6 mois.

Nos deux malades sont morts respectivement 1 et 5 mois après l'intervention qui a été aussi la date probable de la greffe fongique.

ETIOLOGIE

Un certain nombre de facteurs favorisent sans aucun doute

- . l'infection à candida
- . et sa localisation à l'endocarde.

I - Les facteurs favorisant l'infection à candida :

Ils peuvent être répartis, grosso modo, en deux groupes.

Groupe 1. Le mauvais état général avec toutes ses étiologies propres : affection cachectisante, tare, déséquilibre endocrinien, cardiopathie évoluée, traumatisme d'une intervention sur le coeur, toxicomanie.

Groupe 2. L'action favorisante de certaines thérapeutiques : essentiellement, il s'agit de l'antibiothérapie et de la corticothérapie.

A. Altération de l'état général

Toutes les causes d'atteinte de l'état général créent un terrain favorable à l'éclosion d'une infection aussi bien bactérienne que fongique.

La fréquence et la gravité des infections à candida observées chez les leucémiques ne peuvent pas être attribuées seulement à la cortisone que ces malades ont reçue.

- Facteurs endocriniens :

. Le diabète sucré est cité par de nombreux auteurs comme cause de vulnérabilité aux candidoses.

. Aux Etats-Unis, on a remarqué que l'infection à candida coïncidait, particulièrement chez l'enfant, avec l'hypoparathyroïdisme (10 cas).

Mais le facteur endocrinien le plus important, et le seul que l'on puisse prendre en considération dans les observations d'endocardite à candida, est le traitement corticoïde (Cf. plus loin).

- Les interventions sur l'appareil digestif peuvent favoriser le développement des candidoses. Ainsi, une gastrectomie pour ulcère est notée à l'origine de l'endocardite par CAPLAN (10) et CONN (13).

D'autres endocardites à candida ont été rapportées après intervention sur l'abdomen (en 1960 par LOURIA, 45 - en 1964 par WINNER) ou après dialyse péritonéale (en 1966, par HURWICH).

- Le traumatisme opératoire s'ajoute à la cardiopathie toujours évoluée pour réaliser dans les suites d'une intervention intracardiaque, un terrain des plus propices à l'éclosion d'une mycose.

- 9 cas ont été rapportés, liés à l'héroïnomanie.

La toxicomanie occupe une place un peu à part dans ces circonstances générales prédisposantes. En effet, comme l'a démontré SICARD (68), la voie d'introduction de la drogue (héroïne presque toujours) est essentielle. Seuls les sujets qui se l'injectent par voie intraveineuse sont susceptibles de développer une endocardite à candida.

JOACHIM et POLAYES (36) purent isoler le candida directement de l'héroïne. Ailleurs cette recherche fut un échec (WIKLER, 83).

Ainsi l'héroïnomanie a pu être considérée comme une porte d'entrée.

Mais, de plus, la drogue rend l'état général progressivement vulnérable ; il s'y ajoute probablement une altération des propriétés candidicides du sérum normal.

Dans l'observation de CAREY (11) où l'endocardite est survenue 2 ans après la pose de la prothèse valvulaire, le rôle de la drogue est sans aucun doute primordial. Il s'agit d'une endocardite à candida "médicale" où la valve de Starr en place depuis 2 ans n'a représenté qu'un point d'appel supplémentaire minime. Ce cas ne rentre donc pas nettement dans le cadre de notre sujet.

- " Il est exceptionnel que l'affection se développe sans aucun facteur favorisant et sans que la défaillance des résistances de l'organisme ne rencontre une explication immédiate. " (DEPARIS et MANIGAND, 15).

B. Action favorisante de certaines thérapeutiques.

Les antibiotiques : Ils sont considérés par la quasi totalité des auteurs comme le facteur étiologique principal. Dans la plupart des observations à partir de 1946 on retrouve cette notion.

Une antibiothérapie est toujours notée dans les endocardites à candida survenant après chirurgie cardiaque : antibiotiques de couverture systématiquement prescrits avant et après l'intervention, antécédents d'Osler traité, ou encore fébricule inexplicée pour laquelle ont été donnés à l'aveugle des antibiotiques.

Les doses absorbées sont souvent considérables, en particulier lorsque l'endocardite à candida succède à une endocardite bactérienne aiguë traitée.

Pour les mêmes raisons, l'antibiothérapie a souvent été prolongée.

Enfin, on retrouve essentiellement des antibiotiques à large spectre : Tétracyclines, Chloramphénicol, associations Pénicilline - Colimycine, etc...

Les délais d'apparition de l'affection par rapport à l'antibiothérapie sont très variables, souvent de l'ordre de 1 mois.

Dans les observations que nous rapportons, aucun antibiotique n'avait été prescrit dans les mois précédant l'intervention. Les doses administrées en période post-opératoire n'ont pas été massives.

Si dans le cas n° 1 une antibiothérapie à hautes doses a été instituée trois mois après l'intervention, l'endocardite bactérienne "à hémocultures négatives" que nous voulions traiter ainsi était déjà certainement une endocardite mycosique.

Souvent d'ailleurs, l'endocardite à candida débutant par une fébricule inexplicée, les malades sont traités comme des Osler à hémocultures négatives. Et l'infection à candida n'est certes pas améliorée par la prescription d'antibiotiques antibactériens à hautes doses.

On connaît depuis longtemps l'influence d'une antibiothérapie prolongée sur l'apparition de candidoses muqueuses (muguet, par exemple).

Cependant le mécanisme d'action favorisant des antibiotiques n'est pas parfaitement élucidé.

Plusieurs hypothèses ont été émises :

. L'antibiotique bouleverse la flore intestinale et en particulier les bactéries qui synthétisent la vitamine B1.

Cette avitaminose B1 modifie la muqueuse intestinale et permet son effraction par les candida saprophytes du tube digestif (HUPPERT, 31).

. Pullulation des champignons sous l'influence de la destruction sélective de la partie bactérienne de la flore microbienne (MILLER).

. Stimulation directe de la croissance de la levure par l'antibiotique - travaux de FOLEY et WINTER (22), de HUPPERT (31), de PAPPENFOORT et de MOORE.

Expérimentation chez l'animal. COOPER (14) a montré qu'une endocardite à candida ne se développait chez le chien, dont on a lésé la valvule aortique et auquel on inocule le germe à des doses massives, que si l'animal était soumis à une antibiothérapie à hautes doses. L'action de l'association Pénicilline-Streptomycine a été plus nette que celle de la Tétracycline. Les lésions obtenues chez le chien étaient presque superposables à celles de l'homme.

La corticothérapie. Les corticoïdes sont également retrouvés comme facteur favorisant. Ils peuvent être présents, dans le cadre de notre étude, pour 2 raisons, essentiellement :

. associés aux antibiotiques devant l'échec de cette thérapeutique.

. systématiquement après une intervention à coeur ouvert pour éviter les manifestations inflammatoires qui pourraient se produire au niveau du péricarde.

L'influence de la corticothérapie est notée fréquemment dans la littérature (environ 1/4 des cas).

Dans de nombreuses observations on retrouve plusieurs de ces facteurs favorisants intriqués : altération de l'état général - antibiothérapie - corticothérapie. Ce fut le cas de nos deux observations.

II - Facteurs favorisant la localisation à l'endocarde.

Toutes lésions cardiaques, récentes ou anciennes, acquises ou congénitales, infectieuses ou traumatiques, créent un point d'appel à la localisation de l'infection à candida au niveau de l'endocarde.

Nous verrons successivement le rôle des lésions valvulaires, des antécédents de maladie d'Osler, du traumatisme opératoire au cours des interventions à coeur ouvert, et des prothèses valvulaires artificielles.

. Lésions valvulaires. Rarement congénitales (un cas de KAY, et un autre de SANGER, 65), il s'agit le plus souvent de lésions rhumatismales. Deux fois sur trois dans la littérature des endocardites à candida, on retrouve la notion de Rhumatisme Articulaire Aigu.

En revanche, on ne connaît pas le pourcentage des cas ayant eu une atteinte cardiaque connue au moment de l'attaque rhumatismale.

En général, la crise de rhumatisme articulaire aigu est ancienne.

Dans nos deux observations nous avons relevé des antécédents rhumatismaux peu nets (même dans le cas n° 2). Cependant les deux malades présentaient à leur entrée à la Salpêtrière un rétrécissement aortique typique pour lequel l'étiologie rhumatismale a été la plus plausible.

On peut donc retenir dans ces 2 cas la lésion valvulaire comme facteur favorisant la localisation de la candidose à l'endocarde.

. Endocardites bactériennes. Elles sont souvent la complication infectieuse d'une atteinte valvulaire rhumatismale.

La maladie d'Osler est notée dans les antécédents de 25 % des malades.

Si l'affection est ancienne, elle ne représente sans doute qu'un point d'appel supplémentaire à la greffe du champignon sur l'endocarde, au niveau des lésions résiduelles.

Mais quand la greffe bactérienne a précédé d'assez peu (quelques mois au maximum) la découverte de l'endocardite fongique, il est extrêmement difficile de faire la part des responsabilités, entre les végétations endocarditiques et le traitement antibactérien prolongé.

Parfois encore, l'endocardite à candida est découverte à l'occasion de la rechute de l'Osler (PEARL, 59). Enfin, des endocardites mixtes, bactériennes et fongiques, sont apparues d'emblée (SICARD, 68).

Dans aucune de nos 2 observations n'ont pu être mis en évidence des antécédents de maladie d'Osler.

. Traumatisme opératoire de l'endocarde. Depuis l'avènement de l'ère de la chirurgie à cœur ouvert, le nombre des publications d'endocardite fongique s'est multiplié, et il est évident qu'un lien de cause à effet existe.

Actuellement, sur les quelques 70 cas d'endocardites à candida, 40 surviennent après chirurgie cardiaque, dont le quart environ après intervention à cœur fermé et les trois quarts après intervention à cœur ouvert.

Il ne semble pas que l'implantation intracardiaque de valves artificielles soit la cause essentielle.

Les commisurotomies aortiques, les réparations de communications interventriculaires par plaque de Teflon, les homogreffes, les valvuloplasties mitrales engendrent avec une fréquence comparable des complications infectieuses à candida.

Plusieurs facteurs sont à considérer et quand ils sont tous réunis, les conditions optima à l'éclosion d'une endocardite à candida sont réalisées.

1° l'acte opératoire provoque une série de microtraumatismes de l'endocarde, inévitables. Mais il est impossible d'évaluer l'importance de ce facteur dans l'éclosion de l'endocardite.

Les doigts du chirurgien peuvent alors représenter la porte d'entrée du champignon. (Cf. plus loin au chapitre Porte d'Entrée).

2° "l'environnement" de l'acte opératoire

Avant une telle intervention, toute une série d'explorations complexes sont pratiquées : coronarographie, voire cathétérisme cardiaque ; souvent extractions dentaires sous couverture antibiotique sévère.

Tous ces actes comportant des cathérisations veineuses ou des perfusions veineuses continues peuvent être l'occasion de l'effraction du candida dans l'organisme.

Au cours même de l'intervention les nombreux circuits artériels et veineux que nécessite l'appareil de circulation extra corporelle multiplient encore les risques de l'inoculation per-opératoire du germe. (ANDRIOLE, 2.)

Enfin après l'intervention seront prescrits, à juste titre d'ailleurs, antibiothérapie systématique et corticothérapie, tous deux facteurs adjuvants non négligeables.

3° le type d'intervention

Tous les types d'intervention sur le coeur sont susceptibles de se compliquer d'endocardite.

- . SICARD relève 8 cas après commisurotomie mitrale.

- . Dans le cadre de la chirurgie à coeur ouvert on note :

- 10 fois une commisurotomie aortique

- 4 fois une intervention au niveau de la valve mitrale.

- 6 fois une homogreffe aortique.

- 3 fois une fermeture de communication inter-ventriculaire par un patch en Teflon

- 9 fois (dont nos 2 cas) la pose d'une valve de Starr.

Aucune conclusion significative ne peut être tirée de ces chiffres quant à la plus grande sensibilité d'une valve par rapport aux autres vis à vis de l'infection fongique.

Nous avons déjà montré le plus grand risque de l'intervention à coeur ouvert.

4° la cardiopathie responsable.

. les affections congénitales sont rarement en cause ; 3 fois (SANGER, 65. NEWSOM, 55. SICARD, 68).

. les cardiopathies acquises sont presque toujours rhumatismales. Le rétrécissement aortique est le plus fréquemment à l'origine des interventions, (ce fut le cas de nos 2 observations) puis viennent par ordre de fréquence : le rétrécissement mitral, l'insuffisance aortique enfin les différentes associations de valvulopathies.

5° le matériel de prothèse.

2 hypothèses principales ont été soulevées pour tenter d'expliquer le rôle des prothèses intra cardiaques.

a - le champignon se fixerait au niveau du corps étranger (couronne de Teflon - fils de suture) qui représente évidemment une zone inerte au point de vue immunité tissulaire ;

Notre observation n° 1 est assez en faveur d'une telle explication. Nous avons en effet constaté à l'autopsie que les végétations siégeaient essentiellement en deux endroits.

. au niveau même de la couronne de Teflon de la valve de Starr, englobant un certain nombre de fils de suture.

. au niveau de la cicatrice d'aortotomie ce qui tendait à prouver de surplus que la contamination a été per opératoire ou post opératoire immédiate.

b - On connaît l'action thrombogène des valves de Starr et la nécessité d'un traitement anti-coagulant efficace institué à vie chez les malades porteurs d'une telle valve. Les valves de Starr seraient d'ailleurs plus ou moins thrombogène suivant le modèle considéré.

La levure se fixerait sur l'endocarde par l'intermédiaire d'un caillot préexistant.

c - Une troisième hypothèse (BASTIN, 7.) fait intervenir l'aire de rigidité induite par la prothèse valvulaire, qui favoriserait la fixation des champignons.

De toutes façons, rappelons qu'une telle prothèse ne représente pas une condition nécessaire à la greffe mycosique, mais uniquement une cause favorisante supplémentaire.

Avant de clore ce chapitre étiologique quelques facteurs généraux doivent être soulignés.

Sexe : De nombreux auteurs (Mac CONNEL, 47. CLIMIE, 12.) notent une nette prédominance du sexe masculin. Cette notion n'apparaît pas chez les malades porteurs d'une valve de Starr (5 hommes et 4 femmes pour les 9 cas). En tous cas le nombre des observations est tout à fait insuffisant pour qu'un pourcentage valable puisse être donné.

Age : L'âge des sujets atteints d'endocardite après intervention sur le cœur s'échelonne de 22 ans (SICARD, 68.) à 63 ans (notre cas n° 1). La limite d'âge est fonction, de toute évidence, uniquement de la gravité d'une opération intra cardiaque chez les sujets âgés.

En revanche, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'endocardite fongique post opératoire chez les moins de vingt ans.

C'est pourtant là l'âge de la réparation d'un grand nombre de cardiopathies congénitales.

Enfin, en regard de la relative fréquence des moniliases généralisées il semble que l'endocardite à candida "médicale" soit plus rare chez le nourrisson que chez l'adulte (DEPARIS, 15.).

PORTE D'ENTREE

Au cours des chapitres précédents nous avons évoqué les différentes portes d'entrée possibles du germe.

Deux voies peuvent permettre l'introduction du candida dans l'organisme : la voie endogène et la voie exogène.

1° La voie endogène. Le candida est un hôte habituel des muqueuses digestives de l'homme. La pénétration du germe dans l'organisme pourrait s'effectuer par l'intermédiaire d'une muqueuse altérée.

L'antibiotique jouerait là un rôle favorisant suivant l'hypothèse de HUPPERT (31).

Si un foyer mycosique est déjà en évolution dans l'organisme, la dissémination peut avoir lieu à partir de ce foyer. L'exaltation de cette infection locale peut être occasionnelle ou au contraire consécutive à une prescription thérapeutique (corticoïdes, par exemple).

La présence de muguet buccal est très rarement signalée. Nous l'avons notée à la fin de l'évolution de notre 2ème cas, mais il s'agissait probablement d'un épiphénomène d'extension tardive de la mycose.

La voie bronchique est notée par KUNSTADTER (42) après bronchoscopie chez un enfant de 7 ans atteint d'une candidose trachéo-bronchique.

La voie digestive est démontrée par l'observation de CONN (13) survenant chez un malade gastrectomisé pour une perforation d'ulcère ; l'autopsie découvrait un abcès à candida *Tropicalis* entre le foie et l'estomac, point de départ probable de l'endocardite.

La voie urinaire pourrait être illustrée par notre cas n° 1, encore qu'il soit difficile d'affirmer que l'abcès prostatique fut le point de départ de l'endocardite ou au contraire une de ses localisations métastatiques.

La palpation précoce d'une grosse prostate avec des noyaux durs serait plutôt en faveur du rôle de porte d'entrée.

2° La voie exogène. Elle semble plus fréquente, surtout après chirurgie cardiaque. Le candida pénètre à l'occasion d'un traumatisme vasculaire ou parfois est apporté in situ au cours de l'intervention.

VIC DUPONT (80) a montré l'importance du cathéter de perfusion dans l'origine des septicémies à candida. L'ablation précoce de ce cathéter a permis la guérison des malades.

Les injections intra-veineuses d'héroïne dans des conditions d'aseptie tout à fait douteuses sont une voie possible d'introduction de la levure dans l'organisme.

La contamination per opératoire n'est pas exceptionnelle. Elle est toujours difficile à affirmer car l'endocardite évolue longtemps à bas bruit. La période de latence est généralement de 1 mois.

Cette contamination peut être directe ; le candida responsable de l'endocardite a déjà été retrouvé sous les ongles du chirurgien (JAMSHIDI, 35).

Elle peut être indirecte, par l'entremise du circuit de circulation extra-corporelle d'où ANDRIOLE (2) isola deux fois le champignon.

WATANAKUNAKORN (81) regrettait de n'avoir pas pu effectuer cette recherche. Il pensait que la machine coeur-poumons artificiels était bien à l'origine de l'endocardite de son malade.

Nous pensons que dans nos deux observations la contamination a été per-opératoire.

. Cas n° 1 - La double localisation des végétations à l'orifice aortique et à la cicatrice d'aortotomie semble le prouver. La rapidité d'apparition de la fébricule (4 jours après l'intervention) va dans le même sens.

. Cas n° 2 - Là encore, la fièvre précoce (4ème jour), l'extraordinaire rapidité de l'évolution, l'importance des végétations mycosiques à l'autopsie (alors que l'endocarde était indemne de telles lésions à l'intervention) sont en faveur d'une contamination per-opératoire.

Rappelons que l'héroïne a pu être considérée comme une porte d'entrée (JOACHIM et POLAYES, 36, ont isolé le champignon à partir d'une culture directe de la drogue).

Enfin, le candida Albicans qui est saprophyte des muqueuses digestives serait presque toujours en cause quand l'infestation est endogène.

Les autres espèces de candida ne sont que des hôtes occasionnels de la peau et des muqueuses. Ils ne seraient donc retrouvés qu'en cas de contamination exogène.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La grande dimension des végétations sur les valvules est un des aspects particuliers de l'endocardite à candida. Nous avons déjà mentionné cette caractéristique au chapitre "clinique" en indiquant qu'elle était la cause d'embolies artérielles souvent dramatiques.

L'examen anatomo-pathologique va mettre en évidence ces différentes lésions.

. Les végétations. Elles sont exhubérantes, friables et nécrotiques. Sur 16 cas où leurs dimensions ont pu être mesurées, UTZ (76) note qu'elles dépassaient 2 centimètres dans 10 cas, et que dans un cas elles atteignaient 8 centimètres (ANDRIOLE, 2).

Elles peuvent obstruer presque complètement l'orifice de la valve mitrale ou de la valve aortique (notre cas n° 2), et parfois même pénétrer dans une des artères coronaires (UTZ, 74).

Elles siègent électivement sur le versant auriculaire de la valve mitrale (BASTIN, 7) et plutôt sur le versant ventriculaire des valvules aortiques.

Dans notre cas n° 2, elles étaient retrouvées de part et d'autre de l'orifice aortique.

Dans notre cas n° 1, elles n'existaient qu'au dessus de cet orifice, au niveau de l'insertion de la valve de Starr, et plus haut au niveau de la cicatrice d'aortotomie.

Le coeur gauche n'est pas le siège exclusif de ces végétations.

Des altérations ont été rencontrées par CONN (13) au niveau de l'oreillette droite : les végétations proliféraient à partir de l'endocarde pariétal, au voisinage de l'abouchement de la veine cave inférieure.

Ainsi, dans notre deuxième observation, il existait un bourgeon sur la paroi septale de l'oreillette droite, de la taille d'un noyau de cerise et perforé en son centre.

Sur les coupes histologiques on constate un très important envahissement de ce tissu néoformé par les champignons sous forme de filaments et de levures, ces dernières étant prédominantes (UTZ, 76).

. Les embolies artérielles. Des embols dans les grandes artères sont notés dans un fort pourcentage de cas.

Les localisations ne sont pas systématisées. Dans une étude consacrée aux endocardites à candida UTZ relevait :

- . 13 embolies spléniques,
- . 13 embolies rénales,
- . 9 embolies cérébrales,
- . 6 embolies au niveau des membres,
- . 4 embolies mésentériques,
- . 3 embolies hépatiques,
- . 2 embolies pulmonaires,
- . 1 embolie coronaire, pancréatique, médullaire.

Nous n'avons pas pu observer de tels phénomènes macroscopiques dans nos deux cas.

La grande taille des végétations, mais aussi leur fragilité paraissent responsables de ces migrations.

L'examen histologique des thrombus met en évidence la présence de levures.

. Les abcès. Souvent à l'examen macroscopique, des abcès métastatiques sont découverts. Certains siègent en aval des oblitérations vasculaires mycosiques. Mais on ne retrouve pas constamment ces embols.

Il est cependant probable qu'il s'agisse de micro-embolies septiques plutôt que d'une conséquence des poussées de candidémie.

En revanche, à l'examen microscopique, les petits foyers de nécrose suppurée sont constants. Ils sont mis en évidence indifféremment dans les reins, dans la rate, dans le foie, dans le myocarde, etc...

Rappelons que l'examen anatomo-pathologique de notre cas n° 1 a montré un énorme abcès d'un lobe latéral prostatique, contenant des formations mycéliennes et des spores. Ce foyer était-il primitif ou secondaire ? Nous ne saurions le dire.

. Anévrysmes. Ils semblent également assez particuliers à l'endocardite à candida.

7 fois dans la littérature ils sont signalés : SANGER (65), PERSELLIN (61), SICARD (68), MAC CONNEL (47) et CAREY (11).

Dans un des cas de SICARD (68), un anévrysme de la taille d'une mandarine s'étendait devant la région auriculo-ventriculaire droite et devant l'infundibulum pulmonaire dans lequel il était perforé par un orifice linéaire.

Dans l'observation de CAREY (11) un anévrysme du sinus de Valsalva d'environ 2,5 centimètres de diamètre s'ouvrait dans l'aorte à la hauteur de l'attache postérieure de la valve de Starr qui était à cet endroit partiellement désinsérée.

Nous avons constaté l'existence, à l'autopsie de notre second malade, d'un anévrysme perforé dans l'oreillette droite (voir schéma, planche n° 1).

La formation de ces anévrysmes n'est pas encore clairement expliquée :

. S'agit-il d'un anévrysme vrai par soufflure de la paroi artérielle déjà fragilisée par l'infiltration intrapariétale de levures,

. Ou bien s'agit-il d'un abcès métastatique juxta vasculaire qui se perforé dans l'artère.

. Les perforations. On s'attendrait à en trouver fréquemment dans ces tissus présentant de grosses altérations. En fait elles sont très rarement signalées dans la littérature.

Une fois SICARD (68) a observé une perforation de la valve mitrale.

Nous venons de voir que dans notre deuxième observation, un orifice faisait communiquer l'oreillette droite avec le sinus de Valsalva postérieur.

. Les altérations myocardiques. Les altérations myocardiques sont variées et souvent étendues.

. l'hypertrophie est toujours considérable.

Le poids d'un coeur normal est de l'ordre de 4 à 5 grammes par kilo de poids corporel. Le coeur de notre 1er malade pesait 590 grammes pour un poids de 80 kgs) soit une augmentation de 50 %.

Des chiffres de 650 à 750 grammes sont couramment relevés dans la littérature (SICARD, 68. MAC CONNELL, 47. CLIMIE, 12.).

Cette cardiomégalie est due principalement à une hypertrophie concentrique du ventricule gauche.

. La myocardite serait très fréquente.

Andriole (2) la retrouve dans 13 cas sur 20. Il s'agit d'une infiltration du myocarde par des cellules inflammatoires et parfois d'un envahissement par les filaments mycéliens (KAY, 39).

. Les infarctus du myocarde sont généralement liés à des embolies mycosiques. Les levures sont alors retrouvées au niveau de la thrombose (ANDRIOLE, 2. MAC CONNELL, 47.).

Si nous avons pu observer un infarctus hémorragique postérieur et latéral récent (cas n° 2), en revanche aucun germe n'a pu être isolé dans le thrombus causal.

Les modifications au niveau de la prothèse valvulaire.

La valve de Starr est souvent désinsérée partiellement; cela est très aisément compréhensible quand on connaît la localisation presque élective des végétations au niveau de la zone d'insertion de cette valve.

Nous n'avons pas observé de telles manifestations dans nos observations.

La bille ne présente en général pas de modifications, la durée de fonctionnement ayant été malheureusement insuffisante.

Pourtant CAREY (11) note que cette bille est anormalement petite et qu'elle a une surface irrégulière.

Mais la prothèse était en place depuis deux ans et l'on sait actuellement qu'en dehors de toute complication septique la bille de Silastix peut être le siège d'altérations dégénératives avec infiltration lipidique.

Les lésions histologiques des autres organes

Elles ne sont pas spécifiques, si l'on excepte

- . les abcès métastatiques
- . les embolies artérielles.

La rate et le rein peuvent être le siège d'infarctus. Une autre lésion rénale plus caractéristique est la néphrocalcinose. Elle est liée au traitement par l'Amphotéricine B.

DIAGNOSTIC

Répetons qu'une endocardite à candida doit être suspectée devant un tableau d'endocardite bactérienne subaiguë à hémocultures négatives, surtout si des embolies artérielles sont surajoutées ou si le traitement antibiotique à hautes doses n'amène pas une cédation franche et durable de la fièvre.

Dans un tel contexte, le diagnostic positif ne pourra être fait que sur l'hémoculture. Il faudra donc penser à pratiquer ces hémocultures sur des milieux appropriés.

Le diagnostic différentiel est celui de tous les états fébriles prolongés. Il n'est pas question ici de passer en revue toutes les causes de fièvre.

Cependant dans les suites d'une intervention intra-cardiaque plusieurs entités doivent systématiquement être évoquées.

- . un foyer suppuratif ; d'autant qu'il existe fréquemment des douleurs pariétales (un tel diagnostic avait été proposé pour notre cas n° 2).

- . un syndrome post thoracotomie ; et l'accélération de la sédimentation n'a rien de spécifique si elle n'est pas majeure.

Ce fut le diagnostic porté pendant plus d'un mois dans notre 1ère observation.

- . une endocardite bactérienne surtout, beaucoup plus fréquente que l'endocardite mycosique. Le tableau clinique est presque identique mais le pronostic est très sensiblement meilleur.

- . un syndrome mononucléosique secondaire à une intervention intra cardiaque peut avoir une expression clinique strictement identique à une endocardite à candida au début. Mais la formule sanguine doit orienter le diagnostic.

Toutes ces complications post opératoires fébriles peuvent coexister avec une authentique endocardite à candida évoluant à bas bruit. Les difficultés diagnostiques sont alors maximales.

Si l'endocardite à candida ne représente pas une urgence, il faut pourtant se hâter et ne pas perdre des semaines pour affirmer le diagnostic.

Le traitement doit en effet être mis en route rapidement. C'est la condition première de l'espoir de guérison.

TRAITEMENT

Si nous avons pu mettre en évidence le candida dans le sang de nos deux malades, et porter ainsi, dans le contexte clinique, le diagnostic d'endocardite à candida, nous aurions fait ré-opérer nos deux patients.

Cette réintervention représente la seule chance de guérison d'une endocardite développée après une opération à coeur ouvert.

Une telle indication représentant un risque opératoire considérable ne saurait être portée à la légère.

Montrons d'abord que le traitement médical est insuffisant à assurer la guérison de la maladie.

Le traitement médical

. Les médications antifongiques. Un seul produit est efficace sur les mycoses viscérales : l'Amphotéricine B, qui est connue depuis 1955. Elle est extraite d'une culture de streptomycètes.

Son utilisation obéit à des règles très strictes car de nombreux incidents ou accidents sont à craindre lors de son emploi.

La voie d'admission est intraveineuse.

On débute le traitement par des petites doses quotidiennes, de 0,1 à 0,2 milligrammes/kg, injectées en perfusions veineuses lentes dans du sérum glucosé à 5 %.

La posologie est augmentée progressivement pour atteindre la dose optimale de 1 mg/Kg.

Ensuite il est préférable de n'administrer l'Amphotéricine B. que tous les deux jours car l'élimination du produit est lente.

La poursuite du traitement est fonction de la tolérance du malade plus que de l'amélioration des symptômes cliniques.

. Complications dues à l'Amphotéricine B.

- les incidents les plus fréquents sont l'apparition de frissons et de fièvre. Ces réactions sont immédiates, observées presque constamment au cours ou après les perfusions.

Cette toxicité, en fait mineure, peut être évitée ou atténuée par la prescription préalable d'anti-histaminiques et de dérivés salicylés.

L'hydrocortisone a également été proposée dans ce but mais il semble logique de ne l'employer qu'en dernier recours si l'on se souvient du rôle favorisant de la corticothérapie sur l'endocardite à candida.

D'autres troubles sont rencontrés :

- anorexie, nausées, vomissements
- céphalées
- vertiges.

- deux ordres d'atteintes retardées doivent être recherchés systématiquement au cours du traitement.

1° modifications de l'hémogramme vers l'anémie ou la granulopénie pouvant différer la poursuite de la thérapeutique.

2° surtout atteinte rénale

La néphrotoxicité de l'Amphotéricine B constitue en effet la limite majeure à son emploi.

Elle se traduit par une élévation progressive de l'azotémie qui peut atteindre et même dépasser 1 gramme.

Les lésions rénales paraissent liées à plusieurs phénomènes (MAC KURDY, 48.) :

. vasoconstriction rénale avec ischémie et chute de la filtration glomérulaire

. action toxique directe sur le tubule distal augmentant la perméabilité cellulaire et les pertes en potassium

. action toxique directe responsable d'une acidose tubulaire ; certains auteurs ont proposé d'alcaliniser le sérum des malades (DROUHET, 19. MAC KURDY, 48).

L'administration de l'Amphotéricine B par voie orale est possible, mais elle est d'une efficacité moindre. Elle n'est utilisée que pour traiter des mycoses buccales, digestives, urinaires ou bronchiques.

La Nystatine est un deuxième produit anti-fongique. Elle est un peu moins récente (1950).

Isolée également d'une variété de Streptomyces, elle est très mal tolérée par voie parentérale.

Comme son absorption est presque nulle par voie digestive, elle est donc inutilisable dans le traitement des mycoses viscérales.

Mais la Nystatine a peut-être un rôle à jouer dans la prophylaxie des infections fongiques.

L'action des autres antibiotiques anti-fongiques (par exemple la Pimaricine) est mineure.

Résultat de ce traitement médical.

Rares sont les patients que ce traitement a permis de guérir. Nous avons vu au chapitre "évolution" que l'Amphotéricine B n'avait permis la guérison que d'un cas survenant après chirurgie cardiaque (SANGER, 65).

Dans la majorité des cas, elle ne faisait que retarder la mort des malades.

Sous son effet, la température revient à une valeur normale et l'état général s'améliore. Les hémocultures sont longues à se négativer (en général à la fin du premier mois de traitement).

WATANAKUNAKORN (81) a pu mettre en évidence le candida un mois après la négativation de ces hémocultures en pratiquant de nouvelles hémocultures sur milieu hypertonique.

Presque constamment la rechute survient.

L'Amphotéricine B, malgré un taux sérique satisfaisant pour inhiber la croissance des levures, a une efficacité seulement partielle.

L'échec des traitements les mieux conduits par un médicament dont l'efficacité est prouvée paraît bien due à l'inaccessibilité des foyers valvulaires qui continuent à disséminer par voie sanguine dans tous les viscères.

Le traitement chirurgical. Devant l'échec du traitement médical, certains auteurs ont tenté une intervention chirurgicale pour essayer d'éliminer le foyer mycosique.

KAY (38-39) traita ainsi 4 malades, et il obtint 3 guérisons.

Sa technique est relativement simple.

Elle consiste en l'excision des végétations mycosiques, quand cela est possible, c'est à dire si les lésions ne sont pas trop diffuses, et s'il n'y a pas envahissement du myocarde.

Cette excision est complétée au cours de l'intervention par un lavage de l'endocarde avec une solution d'Amphotéricine B. Enfin un traitement par l'Amphotéricine B par voie intra-veineuse est mis en oeuvre pour une durée d'au moins 10 à 12 semaines.

La dose totale n'est pas déterminée avec certitude, mais un minimum de 1,50 gr. semble nécessaire. Cette dose dépend évidemment de l'évolution clinique et des signes d'intoxication propres de la drogue.

L'échec que KAY enregistra semble dû au fait qu'aucun traitement médical n'avait été institué après l'excision des végétations.

La guérison ne peut pas être affirmée avant un minimum de 1 an (sans signes cliniques, ni hémocultures positives).

Les trois malades guéris sont suivis depuis 2 ans au minimum et 7 ans au maximum. Leur état est très satisfaisant. Ils n'ont aucune restriction de leurs activités physiques. Seul un traitement anticoagulant a été institué chez ces malades porteurs d'une prothèse valvulaire (type Magovern). Il faut cependant signaler que ces 3 cas d'endocardite à candida étaient des endocardites "médicales", et l'intervention ne présentait pas un risque majeur.

Il n'en est pas de même chez les malades qui viennent de subir une intervention à coeur ouvert.

Deux essais ont été tentés (PERSELLIN, 61 ; WATANAKUNAKORN, 81). La technique opératoire a été celle préconisée par KAY. Malheureusement, dans les deux cas, les malades n'ont survécu que quelques heures.

Et pourtant cette ré-intervention est le seul espoir de guérison, avant qu'un antibiotique anti-fongique plus efficace ne soit découvert.

PROPHYLAXIE

L'extrême gravité et la difficulté du traitement des endocardites à candida rend indispensable la prise de mesures prophylactiques visant à diminuer, voire à éliminer, les facteurs favorisant une telle infection.

1. Abandon de l'usage des cathéters intra-veineux au profit des perfusions à l'aiguille avec changements fréquents du lieu d'injection.

2. Respect rigoureux des mesures d'aseptie, en particulier en chirurgie cardiaque.

Les candidas saprophytes de la peau résisteraient souvent à une désinfection cutanée suffisante à supprimer les bactéries (SICARD, 68).

3. Action thérapeutique visant à relever l'état général précaire des malades exposés.

4. Souci de conduire une antibiothérapie avec logique. Il est souhaitable dans ces circonstances de refuser un traitement antibiotique à l'aveugle.

Et s'il est tout à fait normal et justifié de prescrire une antibiothérapie de couverture dans les suites d'une intervention intracardiaque, il faudra savoir ne pas prolonger inutilement ce traitement.

Son interruption doit même être la règle si une fébricule durable se développe parallèlement ; de nouveaux examens complémentaires et une étude clinique approfondie du malade permettront alors le plus souvent de trouver la meilleure voie thérapeutique.

Dans le même but, KAY (39) a préconisé, pour le traitement des endocardites bactériennes, la réduction des doses d'antibiotiques par l'étude de la sensibilité du germe à différentes dilutions.

Il ne saurait être question de se passer de l'arme extraordinairement efficace que constituent les antibiotiques, mais seulement de l'employer d'une manière optimum.

5. Une prudence identique est nécessaire pour la prescription des corticoïdes.

6. Il reste un certain nombre de facteurs sur lesquels on ne peut guère intervenir. Ce sont : l'extrême fragilité de ces malades, le traumatisme opératoire de l'endocarde, le point d'appel de l'infection (antécédents de rhumatisme articulaire aigu, de maladie d'Osler, la valve artificielle, les fils de suture...).

7. Enfin, le traitement prophylactique par la Nystatine n'aurait que peu d'intérêt étant donné l'origine le plus souvent exogène du candida (SICARD, 68). Cependant, au cours de tout traitement par corticoïdes ou par antibiotiques, on peut espérer réduire, dans une certaine mesure, les risque de pullulation massive des saprophytes du tube digestif, en y associant de la Nystatine per os (DEPARIS, 15).

8. L'Amphotéricine B est un médicament trop toxique pour avoir une indication prophylactique, surtout que le risque d'endocardite à candida reste encore une éventualité rare.

CONCLUSIONS

L'endocardite à candida est une affection de connaissance relativement récente.

Nous en avons recensé 9 cas (dont les 2 que nous rapportons) survenant après la pose d'une prothèse valvulaire type Starr.

1. Il s'agit d'une entité encore très rare, mais dont la fréquence ira en grandissant, surtout si des mesures préventives strictes ne sont pas mises en oeuvre.

2. N'importe quelle espèce de candida peut être en cause, avec une prédominance nette de Candida Albicans, puis de Candida Parakruséi.

3. Le tableau clinique est paucisymptomatique, empruntant ses éléments à l'endocardite bactérienne banale.
Mais quelques particularités sont très évocatrices :

. La fièvre, car les antibiotiques anti-bactériens, quelque en soient les doses, restent sans effet sur elle,

. Les embolies artérielles liées à l'importance des végétations.

4. En l'absence de signes caractéristiques, le diagnostic est difficile, et il faudra s'attacher à mettre en évidence le champignon :

. Dans le sang, en répétant les hémocultures sur milieux appropriés,

. dans les urines en pratiquant des urocultures systématiques,

. dans tous les foyers accessibles aux prélèvements.

5. Plusieurs facteurs étiologiques sont à souligner : l'altération de l'état général, la toxicomanie, les antibiotiques, les corticoïdes, les lésions valvulaires préexistantes, le traumatisme opératoire de l'endocarde, le matériel de prothèse.

Répétons que l'endocardite à candida n'est pas l'exclusivité des sujets porteurs de valves de Starr.

6. Si la Porte d'Entrée est endogène on peut espérer une action prophylactique de la Nystatine associée systématiquement à toute prescription d'antibiotiques.

La porte d'Entrée exogène du candida pourra être réduite en : redoublant les précautions d'aseptie dans les nombreux actes à caractère chirurgical effectués sur les malades prédisposés.

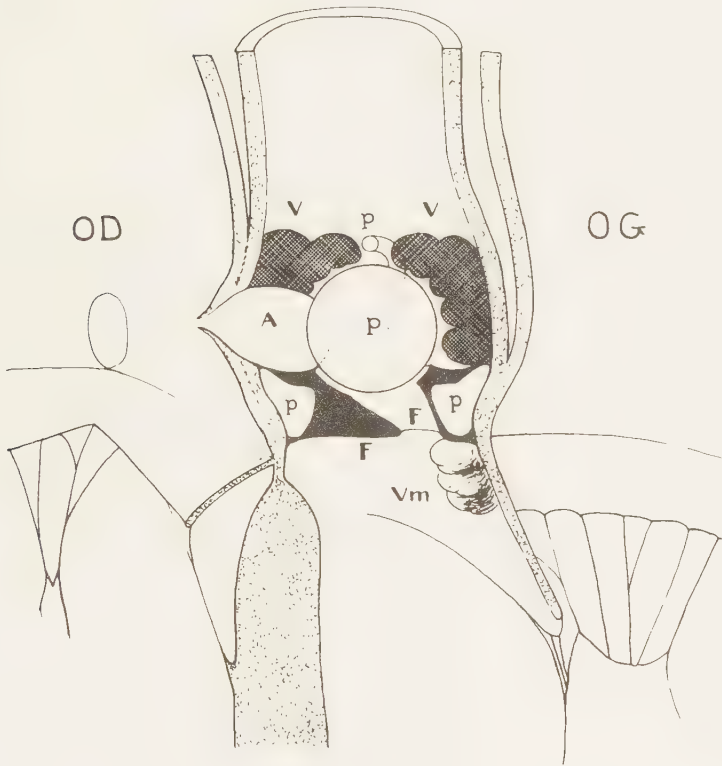
7. L'étude anatomopathologique est dominée par la monstruosité des végétations endocarditiques qui sont responsables d'accidents emboliques.

8. L'évolution reste gravissime. Un diagnostic positif précoce et un traitement conduit avec discernement peuvent seuls faire espérer une diminution de la mortalité quand l'affection s'est déclenchée. Les moyens prophylactiques sont malheureusement limités quoique non négligeables. Une méthode thérapeutique et une prophylaxie bien conduites devraient permettre d'envisager avec un peu plus d'optimisme la possibilité d'endocardite à candida.

PLANCHE N° 1

Coupe oblique passant par la prothèse aortique, la perforation et la partie antérieure de la mitrale.

(vue postérieure de coupe)

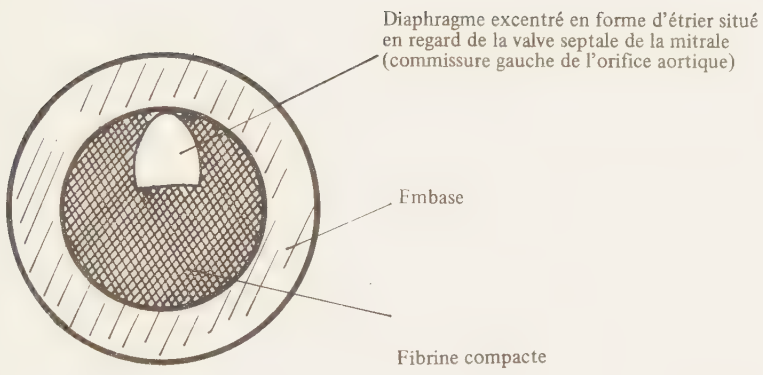


RE ... 5.8.68

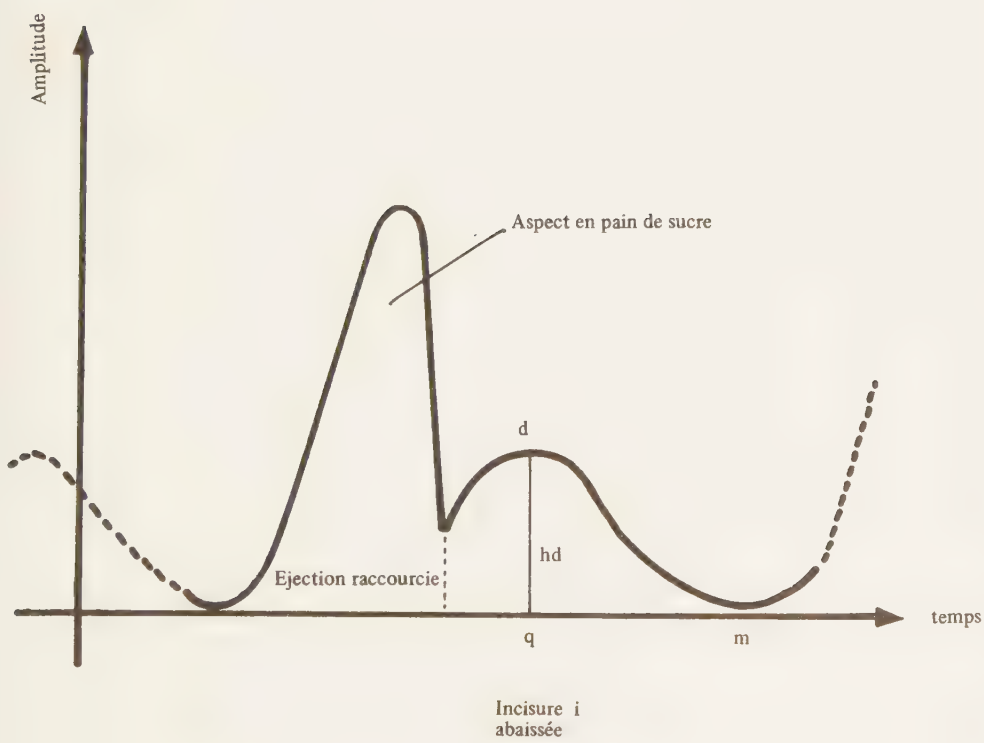
- p - prothèse (bille, embase, barreau postérieur de la cage)
- A - anévrisme "mycotique" perforé dans l'oreillette droite
- V - végétations aortiques (en grisé à la coupe) qui bloquent en haut la bille
- F - fibrine compacte fixée à l'embase de la prothèse (noire à la coupe) bloquant en bas la bille et formant un diaphragme à orifice excentré
- Vm végétations sur la face septale de la grande valve de la mitrale

PLANCHE N° 1 bis

Embase, vue inférieure



Bas débit au phonomécanogramme



- d - onde dicrote d'amplitude excessive
- hd - hauteur de l'onde dicrote
- i - incisure
- mi - durée de l'ejection

CAS Auteurs Age Date	Cardio- pathie	Starr	Délai avant septicémie	Champignon	Antibiotiques post-opératoire	Evolution	Traitement	Autopsie
CAREY 45 1965	R.M.	M	3 mois	C.Tropicalis	non précisés	Décès 4 mois	Ampho B	Végétations
WATANAKU- NAKORN 40 6.66	I.A.	A	2 mois 1/2	C. Parapsilosis	non précisés	Décès Dans les sui- tes immédia- tes de la ré- intervention	0,825 g d'Ampho B + réinterv.	Végétations
SICARD 50 2.64	R.A.	A	Fièvre dès l'intervent. 0	C. Albicans + Strepto.	Peni-Coli Oxacilline + Cortancyl	Décès 2 mois	0	Végétations et anévrisme
SICARD 44 5.64	RM-IM IA	M A	1 mois	C. Parakruséi	Oxacilline + Cortancyl	Décès 19 mois	5,24 g d'ampho B	Caillots au con- tact de la Starr Néphrocalcinose
SICARD 22 6.64	I.A	A	0 Fièvre des l'intervent. (syndrome mononu- cléosique)	C non précisé	non précisé	Décès	0	Végétations énormes
SICARD 33 10.64	RM - RA	M	0	C. Albicans + staphyloc.	Péni-strepto Solnicol-Nvstatine Pristinamycine + Cortancyl	Décès 1 mois	0	Végétations sur l'anneau mitral
SICARD 41 2.66	RA congénital	A	1 mois 1/2	C. Parakruséi	Péni-kanamycine Méthicilline Cephalotine	Décès 4 mois	0,295 g d'ampho B	Végétations anneau désinséré
CAS RAPPORTE 63 N° 17,68	RA	A	0 Fébricule dès l'interv. Syndrome post-thora- cotomie ?	C. Albicans	Céphalosporine Chloramphenicol Totapen + Cortancyl	Décès 5 mois	0	Végétations
CAS RAPPORTE N°2 53 7.68	R.A	A	0 Fébricule dès l'interv.	C. non identifié	Rovamycine	Décès 1 mois	0	Végétations perforation

Vu le Président de Thèse

Pr. FACQUET

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. AMOURY R.A., BOWMAN F.O. and MALM S.R.
Endocarditis associated with intracardiac protheses.
J. Thor. and cardiov. Surgery 51, 36-49, 1966.
2. ANDRIOLE V.T., KRAVETZ H.M., ROBERTS W.C. et UTZ J.P.
Endocardite à candida. Etude clinique et pathologique.
Amer. J. Med. - 32 ,° 2, 251-285, Fév. 1962.
3. ANSEL M.
Candidoses. Localisations diverses,
Squibb.
4. ANTOINE H.M.
L'Hôpital.
Avr. 1968.
5. BASTIN R., LAPRESLE C., GUIBERT J. et ACAR J.F.
Les complications infectieuses de la chirurgie cardio-
vasculaire.
Arch. maladies du coeur, 10, 1367, - 1965.
6. BASTIN R., CHRISTOL D., DROUHET E., SICARD D. et
DEGEORGES M.
A propos de 7 observations d'endocardites à candida dont 5
chez des malades porteurs d'une prothèse valvulaire.
Bull. Soc. Fr. Mycol., 1968.
7. BASTIN R. et SICARD D.
Septicémies et endocardites à levures et à aspergillus.
Rev. du Prat., Tome XVIII n° 19, 2927-2937 Juil. 1968.

8. BIGUET J. et CAPRON A.
Le diagnostic immunologique des parasitoses humaines.
Rev. du Prat., n° 29 bis, 867-871, Nov. 1966.
- 9 - BOLDESCO J., DUCA E., NEGOITZA C. et MARCO C.
Endocardite mycosique à "candida guilliermondi".
Sem. Hôp. Paris. - n° 57, 3181-3184, Déc. 1960.
- 10 - CAPALN H.
Endocardite à monilia.
Lancet, 269, 957-958 n° 6897 Nov. 1955.
- 11 - CAREY S.J., HUGHES R.K.
Cardiac valve replacement for the narcotic addict.
J. Thorac. Cardio. Surgery R3, 663-667, 1967.
- 12 - CLIMIE A.R. and RACHMANINOFF N.
Endocardite fongique (à candida) après chirurgie à coeur ouvert.
J. Thorax. Surg. 50, n° 3, 431-437 ; Sept. 1965.
- 13 - CONN N. T., CREAN G. P., MAC CABE A. F. and MAC LEAN L.
Systemic candidiasis and endocarditis due to candida tropicalis.
Brit. Med. J. n° 5127, 944-947, Avr. 1959.
- 14 - COOPER T., MORROW A. G., ROBERTS W. C. and HERMAN L. G.
Post-opérative endocarditis due to candida. Clinical observations and the experimental production of the lésions.
Surgery, 50, n° 2, 341-346 ; Août 1961.
- 15 - DEPARIS M. et MANIGAND G.
L'endocardite à candida.
Sem. Hôp. Paris 39, n° 4, 174-179 ; Jan. 1963.
- 16 - DEPARIS M., MANIGAND G., LEVILLAIN R., DROUHET E. et BADOVAL J.
Les endocardites mycosiques à candida.
Coeur et méd. int. 1, 397-406 ; 1962.
- 17 - DROUHET E.
Les candidoses et leur diagnostic de laboratoire.
Monographie, Squibb.
- 18 - DROUHET E.
Biologie générale et physiopathologie des mycoses.
Rev. du Prat. Tome XVIII n° 19, 2823-2840 ; Juil. 1968.

19 - DROUET E.

Actualités thérapeutiques des mycoses chez l'homme.
Rev. Path. comp. 2, 117 ; 1965.

20 - DUVOISIN, WALLACE, ELLIS, MILTON, ANDERSON, SWIGHT,
Mac GOON.

Last results of cardiac valve replacement.
Circulation, suppl. n° 2 - Avr. 1968.

21 - FEINGOLD D.

The relationship between amphotéricin B action and membrane sterols.
J. Clin. invest. 45, 1007 ; 1966.

22 - FOLEY G.E. and WINTER W.D.

Increased mortality following Penicillin therapy of chick embryos infected with candida albicans and stellatoidea.
J. Infect. Dis. 85, 26 ; 1949.

23 - FRIEDMAN N.B. and DONALSON L.

Systemic with mycotic endocarditis.
Arch. Path. 27, 394 ; 1939.

24 - GEIGER A.J., WENNER H.A., AXILROD H.D. and DURLACHER S.H.

Mycotic endocarditis and meningitis : report of case due to monilia albicans.
Yale J. Biol. and Med. 18, 259-268; 1946.

25 - GUIBERT J.

Les endocardites infectieuses post-opératoires après prothèse.
Vie Méd. 48, Sept. 1967.

26 - HADORN W.

Aortenruptur durch Aspergillus infektion nach operation einer Aorten stenose. Endocarditis polyposa mycotica.
Schweiz. Med. 90, 929-934, 1960.

27 - HARREL E.R., THOMPSON G.R.

Systemic candidiasis complicating treatment of bacterial endocarditis with review of literature and report of apparent cure of one case with parenteral mycostatine.
Ann. Int. Med. 49, 207-216 ; 1958.

28 - HEGGLIN, SCHEN, ROTHLIN.

Complications post-opératoires des valves de Starr aortiques.
In Circulation, suppl. n° 5 Juil. 1968.

- 29 - HEINEMAN H.S., YUNIS E.J., SIEMENSKI J. and BRAUDE A.
Chlamydospores and dimorphism in candida albicans endocarditis.
Arch. Int. Méd. 108, 570-577 ; 1961.
- 30 - HENDERSON J. et NICKERSON J. F.
Endocardites bactériennes avec surinfection à candida albicans.
Canadian Med. Ass. J. 90, 452 ; Fév. 1964 et Intern. Med.
Dig. 80, n° 8, 303 ; 1964.
- 31 - HUPPERT M., Mac PHERSON D. A. and CAZIN J.
Pathogenesis of candida albicans infection following antibiotic
therapy.
J. Bact. 65, 171 ; 1953.
- 32 - HUSSEY H. M. and KATZ S.
Infection resulting from narcotic addiction. Report of 102 cases.
Am. J. Med. 9, 186 ; 1950.
- 33 - HYUN B. H. et COLLIER F. C.
Quatre cas d'endocardite mycosique à candida albicans après
intervention intracardiaque.
New-Engl. J. Med. 263 n° 26, 1339-1341 ; Déc. 1960.
- 34 - HYUN B. H., DAWSON E. A. et PENCE R. E.
Endocardite infectieuse et mycosique consécutive à une inter-
vention sur le coeur.
J. Thorac. Surgery 35, n° 3, 298-304 ; Mars 1958.
- 35 - JAMSHIDI A., POPE R. H. and FRIEDMAN N. H.
Fungal endocarditis complicating cardiac surgery.
Arch. Int. Med. 112, 370-376 ; 1963.
- 36 - JOACHIM H. and POLAYES S. H.
Subacute endocarditis and systemic mycosis (Monilia).
J. A. M. A., 115, 205-208 ; 1940.
- 37 - KAHN.
Les circonstances du diagnostic des endocardites infectieuses.
Thèse, Paris 1968.
- 38 - KAY J. H. et coll.
Surgical cure of candida albicans endocarditis with open heart
surgery.
New-Engl. J. Med. 264, 907-910 ; 1961.

39 - KAY J. H. et coll.

Surgical treatment of candida endocarditis.
J. A. M. A., 203, 621-627 ; 1968.

40 - KOELLE W. A. and PASTOR B. H.

Candida albicans endocarditis after aortic valvulotomy.
New-Engl. J. Med. 255, 997-999 ; 1956.

41 - KROETZ F. W., LEONARD J. J. et EVERETT C. R.

Endocardite à candida albicans traitée avec succès par
l'amphotéricine B.
New-Engl. J. Méd. 266, n° 12, 592-595 ; Mars 1962.

42 - KUNSTADTER R. H., mac LEAN H., et GREENGARD J.

Endocardite mycosique due à "candida albicans".
J. A. M. A. 149, n° 9, 829-832 ; Juin 1952.

43 - LEFFERT R. L. and HACKETT R. L.

Aspergillus aortitis after replacement of aortic valve.
J. Thorac. cardiov. Surgery, 53, 866-874 ; 1967.

44 - LE HOAC'H P.

Contribution à l'étude des endocardites mycosiques. Thèse,
Paris 1960.

45 - LOURIA D. B.

Pathogenesis of candidiasis. Antimicrobial agents and chemo-
therapy. p. 417-426. 1965.

46 - LUPIN A. M., DASCOMB H. E., SEABURY and Mac GINN.

Experience with candida recovered from venous blood.
Anti-microbial agents of chemotherapy. p. 10-19. 1961.

47 - MAC CONNEL E. M. and ROBERTS C.

3 cas d'endocardite fongique.
J. Clin. Path. 20, 555. 1967.

48 - MAC KURDY D. K., FREDERIC M. and ELKINTON J. R.

Renal tubular acidosis due to amphotericine B.
New-Engl. J. Med. 278, 124 ; 1968.

49 - MARTIN L.

Les septicémies à candida et leurs disséminations.
Monographie, Squibb - Juin 1966.

50 - MARTIN R.

De quelques complications infectieuses de la chirurgie cardio-vasculaire.

G. M. de France. Bilan thérapeutique, 1961-1966.

51 - MERCHANT R. K., LOURIA D. B., GEISLER P. H., EDGCOMB J. H. et UTZ J. P.

L'endocardite fongique ; revue de la littérature et relation de 3 cas.

Ann. of Int. Med. 48 n° 2, 242-266 ; Fév. 1958.

52 - MILLS J. H. L. et HIRTH R. J.

Candidose généralisée chez des animaux soumis à un traitement prolongé par les antibiotiques.

J. Amer. Veter. Med. Assoc. 150, 862 ; 1967.

53 - MULDER D. B., MAZZEI E. A. et MAC ALPINE R. H.

Ball valve replacement of aortic valvular disease. A follow up evaluation.

J. Thorac. and cardiov. Surgery, 52, 76 ; 1966.

54 - NEWMAN W. H. and CORDELL

Aspergillus endocardites after open heart surgery. Report of a case and review of the literature.

J. Thorac. and cardiov. Surgery, 48, 652 ; 1964.

55 - NEWSOM S. W. B., LEE W. R. et REES J. R.

Infection fongique fatale après chirurgie à coeur ouvert.

Brit. heart J. 29, n° 3, 457-460 ; Mai 1967.

56 - NICOLAIDES N. J.

Fungal endocarditis complicating staphylococcal endocarditis.

Med. J. Austral. I, 793-796 ; 1957.

57 - NIEL K.

Zur klinik der candida. infektionen.

Klin. Med. 8, 49-54 ; 1953.

58 - PASTERNAK J. G.

Subacute monilia endocardites. New clinical and pathological entity.

Am. J. Clin. Path. 12, 496-505 ; 1942.

59 - PEARL M. A. et SIDRANSKY H.

Endocardite à "candida". 2 nouveaux cas et revue de 12 cas précédemment relatés.

Am. heart J. 60 n° 3, 345-353 ; supp. 1960.

- 60 - PENTHER P.H., BENSAID J., GRAND A., MAURICE P.

Résultats éloignés du traitement chirurgical par la prothèse de Starr-Edwards des sténoses aortiques pures ou prédominantes. *Malattie cardiovasculari* 1968.

- 61 - PERSELLIN R.H., HARING O.M. et LEWIS F.J.

Endocardite fongique après chirurgie cardiaque. *Ann. of Int. med. j.* 54 n° 1, 127-134 ; Janvier 1961.

- 62 - PRINSLOO J.B. et PRETORIUS P.J.

Endocardite à candida albicans guérie par l'amphotéricine B. *Am. J. Dis. Child.* 111 n° 4, 446-447 ; Avril 1966.

- 63 - ROBERTS W.C. et coll.

Sténose valvulaire produite par endocardite infectieuse. *Circulation* 36, 442-451 ; 1967.

- 64 - ROSNER R.

Isolation of candida protoplasts from a case of candida endocarditis. *J. Bact.* 91, 1320-1326 ; 1966.

- 65 - SANGER P.W. et coll.

Chirurgie cardiaque compliquée par une infection à candida. *Revue de la littérature et report de 2 cas.* *J.A.M.A.*, 181, n° 2, 88-91 ; Juil. 1962.

- 66 - SAUTET J. et G., CHARREL J. et LATOURNELLE Ph.

A propos de la recherche de candida albicans sur milieu de nickerson. *Le conclurs Médical*, 1966.

- 67 - SEELIG N.J.

Altération des défenses immunologiques pour l'infection à candida après antibiothérapie. *Bact. Rev.* 30, 442 ; 1966.

- 68 - SICARD D.

Les endocardites fongiques. *Thèse Paris*, 1968.

- 69 - SIMMONS N.A. et TURNER P.

Endocardite à candida après chirurgie cardiaque. *Brit. Med. J.* n° 5364, 1041-1042 ; oct. 1963.

- 70 - SOLER-BECHARA J., SOSCIA J. L., KENNEDY R. J. et GRACE W. J.
Endocardite à candida.
Am. J. Cardiol. 13, n° 6, 820-824 ; 1964.
- 71 - SYMMERS W. C.
Symposium on candida infection.
Edited by Winner and Hurley. 1966.
- 72 - TAKARO T.
Mycotic infections of interest to thoracic surgery.
Annals of Thorac. Surgery, 3, Janv. 1967.
- 73 - TORACK R. M.
Fungal infections associated with antibiotic and steroid therapy.
Am. J. Med. 22, 872 ; 1957.
- 74 - UTZ J. P. et coll.
Endocardite à candida : un danger en chirurgie cardio-vasculaire.
Ann. Int. Med. 54, 1058 ; 1961.
- 75 - UTZ J. P.
Antimicrobial therapy in systemic fungal infection.
Am. J. Med. 39, 826 ; 1965.
- 76 - UTZ J. P.
L'endocardite à candida.
Revue Lyonnaise de Médecine : 12, 1003 ; 1963.
- 77 - UTZ J. P.
Endocardites mycosiques.
La Vie Médicale : 47, Mars 1966.
- 78 - VAN BREUSEGHEM R.
Les cardiopathies mycosiques.
Bull. Acad. Med. Belg., 24, 233-265 ; 1959.
- 79 - VIALATTE J., SATGE P., ROIDOT M. et MESCHAKA G.
Un cas de septicémie à candida albicans avec lésions rétinienne et endocardite. Guérison.
Arch. franç. Péd. 18, n° 9, 1211-1216 ; Oct. 1961.
- 80 - VIC DUPONT V., COULAUD S. P. et DELRIEU F.
Les septicémies à candida.
D'après 30 observations.
Presse Méd., 76, 745 ; 1968.

- 81 - WATANAKUNAKORN C., CARLETON J., GOLDBERG L. et HAMBURGER M.

Candida endocarditis surrounding a Starr-Edwards prosthetic valve.

Arch. Int. Med., 121, n° 3, 243-245 ; Mars 1968.

- 82 - WEISSMANN G. et coll.

A common mechanism for the fungicidal and nephrotoxic effects of amphotericin B.

J. of clin. Invest., 45, p. 1084 ; 1966.

- 83 - WIKLER et coll.

Mycotic endocarditis. Report of a case.

J.A.M.A., 119, 333-336 ; 1942.

- 84 - WILSON R.M.

Endocardite à candida.

J.A.M.A., 177, n° 5, 332-334 ; Août 1961.

- 85 - WOLFE E.I., HENDERSON F.W.

Mycotic endocarditis. Report of a case.

J.A.M.A., 147, 1344-1346 ; 1951.

- 86 - ZIMMERMANN L.E.

Candida and aspergillus endocarditis with comments on the role of antibiotics in dissemination of fungus disease.

Arch. Path., 50, 591-605 ; 1950.

TABLE DES MATIERES

	Page
Introduction	1
Méthodes d'étude	3
Observation n° 1	5
Observation n° 2	15
Historique	23
Fréquence	25
Rappel mycologique	27
Espèces responsables	31
Etude clinique	33
Examens complémentaires	39
Evolution	43
Etiologie	47
Porte d'entrée	55
Anatomie Pathologique	57
Diagnostic	61
Traitement	63
Prophylaxie	67
Conclusions	69
Schémas et Tableau	71
Bibliographie.	

